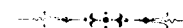


78237 a.

Experimentelle Untersuchungen

über die

Regeneration der Blutkörperchen in den Lymphknoten.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Moses Grünberg,

aus Bjalystok.

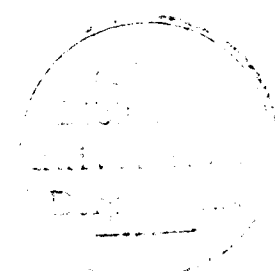
Ordentliche Opponenten:

Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. D. Barfurth. — Prof. Dr. R. Kobert.



Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.
1891.



.. 12. 1891
Gedruckt mit Genehmigung der Medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. D. Barfurth.

Dorpat, den 10. Mai 1891.

No. 237.

Decan: Dragendorff.

MEINEN THEUREN ELTERN.

D105825

Ich nehme hier Gelegenheit, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. D. Barfurth, auf dessen Anregung ich mich an die Bearbeitung des vorliegenden Stoffes gemacht habe, für die vielfache lebenswürdige Unterstützung und das warme Interesse, das er mir bei Ausführung meiner Arbeit zugewandt, meinen innigsten Dank auszusprechen.

Auch Herrn Prof. Dr. R. Kobert, der mir bei den angestellten Operationen oft hilfreiche Hand geboten und überhaupt meiner Arbeit viel Interesse entgegengebracht, sage ich hiermit meinen besten Dank.

Ebenso ist es mir eine angenehme Pflicht, allen meinen Lehrern an der hiesigen Hochschule, denen ich mich auf's Tiefste verpflichtet fühle, meinen Dank öffentlich abzustatten.

Einleitung.

Im vergleichend - anatomischen Institut der hiesigen Universität wurden auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. D. Barfurth Versuche über die Regeneration der Blutkörperchen bei Säugethieren angestellt. Diese Regeneration sollte bei den Versuchsthieren durch folgende Methoden erzungen werden:

1. durch Aderlässe,
2. durch chemische Mittel, die die Blutkörperchen zerstören,
3. durch Exstirpation der Milz,
4. durch Milzexstirpation mit nachfolgenden Aderlässen.

Bei den so behandelten Thieren wurden dann makroskopisch und mikroskopisch folgende Organe untersucht:

1. Knochenmark,
2. Milz,
3. Lymphdrüsen und einige lymphoide Organe,
4. Thymus,
5. bei jüngeren Thieren auch die Leber.

Ich unternahm die Untersuchung der Lymphdrüsen und gebe nachfolgenden Bericht über die Ergebnisse meiner Studien.

A. Literaturübersicht.

Bevor ich jedoch zu meinen eigenen Untersuchungen übergehe, sei es mir gestattet das, was ich in der Literatur über diesen Gegenstand gefunden habe, voranzuschicken.

Brücke (8, pag. 131 und 7, pag. 23) machte im Jahre 1850 die grundlegende Beobachtung, dass bei Thieren, die mit fettarmer Nahrung gefüttert sind, die in die Mesenterialdrüsen eintretende Lymphe wegen der Armuth an Zellen ganz klar und durchsichtig, die aus ihnen austretende dagegen durch unzählige Lymphzellen getrübt und opalescirend erscheint. Es war dadurch bewiesen, dass die Lymphdrüsen die Hauptbildungsstätte für farblose Blutkörperchen darstellen, und diese Thatsache kann jetzt als allgemein anerkannt bezeichnet werden. Anders verhält es sich aber mit der Frage über die Art und Weise, wie sich die farblosen Blutkörperchen entwickeln und weitervermehrten, sowie über den Ort, wo dieses in den Lymphdrüsen geschieht. Eine Einigung über diese Frage konnte bisher nicht erzielt werden.

Seit der Entdeckung der karyokinetischen Theilung der Zellen durch Schneider, Bütschli, Strassburger, Flemming, Mayzel, Eberth, Peremeschko, Pfitzner, van Beneden u. a. (99, pag. 2), ist dieser Theilungsmodus nach und nach beinahe für alle Zellenarten bzw. Gewebe festgestellt worden; fraglich sind nur die Leukocyten, für welche allein noch die sogenannte directe Theilung durch einfache Einschnürung mit Hinblick auf die Untersuchungen Ranvier's (82, pag. 161) von manchen Forschern

angenommen wird. Peremeschko (77, 79, pag. 170 und 171) war der erste, der auch bei diesen eine mitotische Theilungsart beobachtet hat. Manche Beobachter, unter diesen auch Flemming (30, pag. 166) zweifelten daran, namentlich aber erhoben Löwit und Arnold Einspruch.

Löwit (56, 57) konnte bei den weissen Blutzellen nur eine directe Kern- und Zelltheilung beobachten, während Arnold (1—6) eine indirecte Theilung zwar für möglich hält, die Zunahme der Lymphzellen in den Lymphdrüsen aber hauptsächlich auf eine Fragmentirung bezieht. „Dass die Wanderzellen nach dem Typus der Mitose sich theilen können“, sagt Arnold in einer späteren Arbeit (5, pag. 270), „ist zwar sehr wahrscheinlich, aber nicht sicher erwiesen.“

Lawdowsky (60) nimmt an, dass Leukocyten sich sowohl durch Mitose, als auch mit directer Kernzerlegung theilen können.

Im Jahre 1884 unternahm Flemming mit seinen Schülern specielle Studien über Regeneration der Gewebe (31); er (31) untersuchte u. a. normale Lymphdrüsen und verwandte lymphatische Organe, Paulsen (80) hyperplastische, krankhaft veränderte, und beide konnten von amitotischer Theilung nichts finden. Dagegen gelang es ihnen nachzuweisen, dass in den Knoten und Strängen, vor Allem aber in den von Flemming (31, pag. 59) als Keimcentra bezeichneten Theilen, massenhaft Mitosen vorkommen. Flemming gelangte also zu folgendem Schlusse: „Die physiologische Neubildung der Leukocyten der Lymphe in den Lymphdrüsen und -knötenchen beruht auf mitotischer Theilung der Zellen, welche in den Reticularlücken der Knoten und Stränge dieser Organe eingelagert sind. Diese Knoten und Stränge verdienen also den Namen Keimlager (Brücke). Ob daneben diese Zellen sich an diesen Orten auch noch mit directer Kerntheilung (Fragmentirung) vermehren, lässt sich noch nicht entscheiden und ist als möglich zuzugeben. Die mitotischen Theilungen sind so reichlich, dass sie wohl allein ausreichen könnten; und die Frag-

mentirung, wenn sie in der Norm vorkommt, ist dann jedenfalls selten“ (31, pag. 87).

Diese Verhältnisse in den Lymphdrüsen sind, wie Flemming im Jahre 1891 sagt (32, pag. 251), jetzt allgemein bestätigt.

Kultschitzky (48) ging noch weiter und sagte, dass „die farblosen Blutzellen der Wirbelthiere sich nur auf dem Wege der indirecten Theilung (Karyokinesis) theilen“; eine directe Theilung existirt nach Kultschitzky für sie nicht.

Jetzt steht, soweit mir die Literatur bekannt ist, nur Löwit allein auf dem Standpunkte, dass die Leukocyten sich allein durch Amitose vermehren. Löwit fand zwar auch Mitosen in den lymphatischen Organen und betrachtete sie als solche von freien Zellen, nahm aber an, dass diese hämoglobinfreie Vorstufen der rothen Blutkörperchen seien, die er als Erythroblasten bezeichnet (57, pag. 56); die eigentlichen Leukocyten aber und deren Vorläufer (Leukoblasten) sollen sich nach Löwit nur durch directe Fragmentirung theilen, was aus seinem folgenden Satz zu ersehen ist: „Hier möchte ich die Resultate andeuten, welche ich bei der Verfolgung der Frage erhielt, warum sich die Leukocyten nicht durch Mitose, vielmehr durch Amitose vermehren, da ihnen wohl eine allgemeinere Bedeutung zukommt, wobei ich den nach der Anschauung zahlreicher Autoren noch strittigen Punkt, ob eine Neubildung der weissen Blutkörperchen nicht auch durch Mitose erfolgt, hier nicht weiter erörtern will“ (59, pag. 281).

Was nun den Ort der Neubildung der Lymphzellen in den Lymphknoten anbetrifft, so wurde derselbe zuerst in die Lymphsinus verlegt. Diese Ansicht aber stiess auf die Schwierigkeit, dass die Lymphe der höheren Thiere nur geringe Spuren Sauerstoff enthält, dessen Anwesenheit für die Lebensäusserungen der Lymphzellen, wie aller anderer Zellarten überhaupt nothwendig ist. Naturgemäss lenkte sich deshalb die Aufmerksamkeit der Autoren auf die Rindenknotten und Markstränge (Brücke's Keimlager), welche

die nothwendige Bedingung für die Proliferation und Vermehrung der Zellen darbieten, nämlich ein reiches Capillarnetz, welches in grossen Mengen Sauerstoff liefert und die Transsudation erleichtert. Und in der That wurde diese Ansicht durch die Untersuchungen von Flemming, welcher nachgewiesen hat, dass in diesen Theilen der Lymphknoten die sich vermehrenden Elemente vorfinden, bestätigt. Flemming überzeugte sich, dass als proliferirende Centra in den Lymphknoten die Rindenknotten erscheinen, die an mit reiner scharfer Kerntinction gefärbten Schnitten ein helleres Centrum erkennen lassen. W. His (39, pag. 69) beschrieb diese Gebilde als „eigenthümliche helle, rundliche Substanzportionen“ und bezeichnete sie als „Vacuolen“. Brücke (8, pag. 131) beschrieb sie mit folgenden Worten: „Man sieht bisweilen in den Keimlagern (Rindenknotten), sowie noch öfter in den Peyer'schen Drüsen einen trübweisslichen centralen Fleck“. Flemming nennt sie morphologisch „Secundärknötchen“ (31, pag. 59), um zu bezeichnen, dass sie als besonders gebaute Knötchen zweiter Ordnung in den grossen Hauptknotten vertheilt sind; physiologisch nennt sie Flemming „Keimcentra“, da hier massenhaft indirecte Zelltheilungen zu finden sind (31, pag. 64). Das Vorkommen der Zelltheilungen ist nach Flemming (31, pag. 64) nicht auf die Secundärknötchen beschränkt, Mitosen sind auch in der weiteren Peripherie der Rindenknotten zu treffen (einzelne fast in jedem Schnitte), auch in den Marksträngen und selbst in der Lymphbahn, aber in sehr geringer Zahl.

Die Zellen, die sich hier theilen, hält Flemming für „freie Zellen, die in den Maschen des Reticulums gelegen sind und deren Tochterzellen allmählich in die Lymphbahnen ausrücken“ (31, pag. 64). Den Einwand, den man ihm gegen diese Ansicht eventuell machen könnte, dass nämlich diese Theilungsfiguren den fixen Reticulumzellen und den Zellen in den Wänden der Blutcapillaren angehören und

nur Wachsthumsvorgängen dieser Gewebstheile entsprechen, weist er durch folgende Momente (31, pag. 64–65) zurück:

1. dass er nur erwachsene Thiere untersuchte, wo „man schon a priori unmöglich glauben kann, dass bei solchen noch ein so erhebliches Wachsthum der fixen Gewebe im Gange sein sollte, wie es dieser frappirenden Masse von Zelltheilungen entspräche;“
2. dass er öfters an dünnen Schnitten, Schnittträgern und abgebrochenen Stellen, sowie durch Zupfen von Schnitten die Formen von isolirt liegenden in Theilung begriffenen Zellen untersucht und sie entweder rund oder länglich rund, aber ohne Ausläufer gefunden hat;
3. dass er das Reticulum auf ziemliche Strecken freigelegt getroffen hat, daselbst aber nie in den Keimcentren an gestreckt oder verästelt geformten fixen Zellen Theilungsfiguren mit Sicherheit constatiren konnte.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich noch bemerken, dass auch Löwit (56, 57) die sich mitotisch theilenden Zellen in den lymphatischen Organen für freie hält; er nimmt aber, wie ich schon früher hervorgehoben habe, an, dass sie nicht Leukocyten, sondern künftige rothe Blutkörperchen zu produciren hätten. Dagegen fassen Baumgarten (9) und Ribbert (83) die sich in den Lymphdrüsen theilenden Zellen als Mütter der Leukocyten auf, halten aber diese Mütter nicht für freie Zellen, sondern für fixe Gewebszellen: nach Baumgarten (9, pag. 60 ff.) geht die physiologische Zellenneubildung von der fixen reticulären Binde substanz aus, nach Ribbert (83, pag. 192) „finden sich Mitosen ausschliesslich in den Endothelien der Lymphbahnen, und vor Allem den entsprechenden Zellen der Knoten und Stränge und den freien grösseren Elementen, niemals dagegen in typischen Lymphzellen.“

Hier ist nicht der Platz auf diesen Streit zwischen Baumgarten und Ribbert einerseits und Flemming andererseits näher einzugehen, um so mehr als es Flemming selbst in seiner letzten Arbeit (32, pag. 270–274)

thut. Ich gehe daher über zur Besprechung der in der Literatur von mir gefundenen Angaben über die Betheiligung der Lymphknoten an der Bildung rother Blutkörperchen.

Die Frage, ob sich in den Lymphdrüsen rothe Blutkörperchen bilden oder nicht, hat die Autoren in zwei Parteien geschieden. Während die einen, und unter diesen namentlich Neumann und Bizzozero sich der letzten Meinung zuwenden, glauben Kultschitzky, Löwit, Gibson und einige Andere beweisen zu können, dass die Lymphdrüsen auch eine gewisse Anzahl rother Blutkörperchen erzeugen.

Foa und Salvioli (33) fanden, dass während des Fötallebens beim Menschen, sowohl als bei anderen Thieren die Bildung rother Blutkörperchen in den Lymphdrüsen (nebst Leber, Milz und Knochenmark) von Statten geht; in den Lymphdrüsen soll die hämatopoëtische*) Thätigkeit erst mit vollendeter Ausbildung dieser Drüsen beginnen; sie seien beim Fötus nur in beschränktem Maasse thätig und sollen bald nach der Geburt alle formative Thätigkeit einstellen. Diese Angaben sind nicht controllirt worden, und, wie es mir scheint, aus rein technischen Gründen; denn mir ist es zum Beispiel nie gelungen bei irgend einem Fötus (von verschiedener Grösse und verschiedenem Alter) Lymphdrüsen zu finden. Dagegen ist aber die Frage über die Bildung rother Blutkörperchen in den Lymphdrüsen während des extrauterinen Lebens vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Als Kriterium bei der Beantwortung dieser Frage diene das Vorhandensein resp. die Abwesenheit der von Neumann (68) im Knochenmark von Menschen und Kaninchen beschriebenen kernhaltigen rothen Blutkörperchen, welche mit den zuerst von Kölliker (49, pag. 590) ausführlicher beschriebenen embryonalen rothen Blutkörperchen identisch sind.

*) Das Wort „hämatopoëtisch“ gebrauche ich mit vielen Anderen nur in Bezug auf rothe Blutkörperchen.

Der erste Hinweis auf eine hämatopoëtische Function der Lymphdrüsen im extrauterinen Leben stammt aus dem Jahre 1879 von Rindfleisch (85, pag. 42), der bei einem anämischen, an Darmcatarrh gestorbenen Kinde nach abgelaufener Rhachitis die vergrösserten Lymphdrüsen sehr reich an kernhaltigen rothen Blutkörperchen fand.

Rindfleisch beschreibt seinen Befund folgenderweise: „Allgemeine Sclerose der spongiösen Knochensubstanz. Sowohl die Epiphysen als die Beckenknochen und Wirbelkörper von birsteinartiger Dichtigkeit. Die genauere Untersuchung der Lymphdrüsen zeigte die Hämatoblasten in allen für die Lymphe bestimmten Hohlräumen auf's Reichlichste gemischt mit rothen Blutkörperchen. Die abführenden Lymphgefässe waren mit dieser Mischung strotzend gefüllt, geschlängelt und an den Klappen varicos aufgetrieben.“ Rindfleisch meint, es habe sich in diesem Falle um eine vicariirende Function der Lymphdrüsen gehandelt, welche hämatopoëtisch geworden waren, um den Ausfall in dieser Function der sonst blutbereitenden Spongiosa und ihres Markes durch die rhachitische Verdichtung einigermaassen zu decken.

Einen ähnlichen Befund in den Lymphdrüsen hat im Jahre 1880 Carl Weigert in Leipzig beschrieben (100, pag. 392). Bei der Section eines an perniciöser Anämie gestorbenen Mannes fand Weigert die Lymphdrüsen stark geschwellt, saftig und roth; die Lymphsinuse waren mit einer an rothen Blutkörperchen sehr reichen Lymphe gefüllt und die stark erweiterten Lymphgefässe waren mit derselben Flüssigkeit gefüllt. Weigert erklärte sich diesen Befund durch eine verstärkte krankhafte Durchlässigkeit der Blutgefässwände für rothe Blutkörperchen und Blutflüssigkeit und einen Uebergang von Blutzellen in die Lymphgefässwurzeln. Nachträglich aber, als Weigert die vorher citirte Arbeit von Rindfleisch gelesen hatte, ist ihm der Gedanke gekommen, dass es sich auch in seinem Falle um eine Hämatopoëse der Lymphdrüsen handeln könnte,

die gewissermaassen supplementär herangezogen worden wären, um dem grossen Mangel an rothen Blutkörperchen abzuhelpen.

Dieser Meinung will sich Neumann (70, pag. 416—418) nicht anschliessen, obwohl er in einem Fall von chronischer Blutungsanämie einen ganz ähnlichen Befund an den Lymphdrüsen constatiren konnte. Die Retroperitoneal-, Mesenterial- und Beckenlymphdrüsen waren durch ihr fleischrothes, theils heller, theils dunkler geröthetes Aussehen auffällig, aber ohne merkliche Schwellung; ihre Consistenz war derb, die Schnittfläche ziemlich trocken (70, pag. 413). Bei der mikroskopischen Untersuchung des Lymphdrüsenparenchyms fand Neumann (70, pag. 415), dass die zelligen Elemente derselben fast durchweg die Beschaffenheit gewöhnlicher Lymphkörperchen hatten, unter denen, nebst kernlosen rothen Blutkörperchen, sehr spärlich kernhaltige rothe Blutzellen zerstreut waren; ausserdem fand Neumann noch grössere blutkörperchenhaltige Zellen von ca. 0,015 bis 0,02 Mm. Durchmesser, welche, wie Schnitte gehärteter Drüsen ergaben, in den mit rothen Blutkörperchen erfüllten Lymphsinus der Drüsenfollikel ihren Sitz hatten. Neumann erklärt es sich so, wie Weigert anfangs seinen Fall gedeutet hat, nämlich durch eine krankhafte gesteigerte Durchlässigkeit der Gefässwände; von einer blutbildenden Function der Lymphdrüsen will Neumann nichts wissen.

Ganz auf demselben Standpunkte steht auch Bizzozero (12, pag. 27), indem er sagt, dass die Lymphfollikel und die Lymphdrüsen in ihrem Parenchym niemals junge rothe Blutkörperchen führen.

Im Gegensatz zu Bizzozero fand Winogradow (101, pag. 905) in den Lymphdrüsen bei entmilzten, wie auch bei normalen Hunden kernhaltige rothe Blutkörperchen, er konnte aber die Frage nicht entscheiden, ob sie in den Lymphdrüsen entstanden oder aus irgend einem anderen blutbildenden Organ hier zugeführt seien.

Kultschitzky (47), der sich auch mit der Frage über die Entstehung der rothen Blutkörperchen der Säugethiere beschäftigte und als Object für seine Untersuchungen die Lymphdrüsen des Kaninchens benutzte, gelangte zu folgendem Resultate: „Das rothe Blutkörperchen bildet sich im Inneren von morphologischen Elementen, welche die Maschen des Reticulums der Follicularstränge in den Lymphdrüsen einnehmen; zum Theil auch in den Follikeln der Rindenschicht derselben“ (47, pag. 87). Ueber die Art und Weise, wie die rothen Blutkörperchen in den Lymphdrüsen entstehen, stellt Kultschitzky folgende Hypothese auf (47, pag. 86—87): Die lymphoiden Elemente, aus denen die rothen Blutkörperchen entstehen, vergrössern sich; ihre Kerne theilen sich. Weiterhin zerfallen ihre Kerne in einzelne Stäbchen und Körner, welche die „karyokinetische Masse“ im Sinne Schleicher's darstellen und gewisse Bewegungen ausführen. Nach einer gewissen Zeit erhalten diese Stäbchen und Körner eine Färbung durch Hämoglobin, welche Substanz sich höchst wahrscheinlich in den lymphoiden Elementen selbst entwickelt. Alsdann differenziren sich die gefärbten Gebilde weiter und nehmen dabei verschiedene Formen an, welcher Prozess mit der Bildung der scheibenförmigen platten Gestalt des rothen Blutkörperchens seinen Abschluss findet. Das fertige rothe Blutkörperchen dringt aus dem lymphoiden Elemente nach aussen, während das Protoplasma des letzteren als rudimentäres kernloses Gebilde unter Bildung von Vacuolen und Gasen zu Grunde geht.

Löwit (56, 58) lässt rothe Blutkörperchen entstehen aus hämoglobinfreien Vorstufen (Erythroblasten), an deren Bildung sich Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen in nahezu gleicher Weise betheiligen.

Gibson (37, pag. 473) hat auf Grund von Experimenten nachgewiesen, dass die Lymphdrüsen, deren Hauptfunction die Bildung weisser Blutkörperchen ist, auch gerade unter normalen Verhältnissen eine gewisse Anzahl rother Blutkörperchen erzeugen. Ihre Thätigkeit in dieser Bezie-

hung wächst mit der Nothwendigkeit rothe Blutkörperchen zu bilden. Als Vorstufen der rothen Blutkörperchen nimmt Gibson an die kernhaltigen rothen Zellen, welche von weissen Blutkörperchen abstammen und sich im Knochenmark, in der Milz und in den Lymphdrüsen zu solchen umwandeln, indem sie Hämoglobin aufnehmen.

Nicht unerwähnt lassen will ich die Arbeit von Cuénot (18), welcher rothe und weisse Blutkörperchen der Wirbelthiere stets aus Lymphdrüsen, Thyreoidea, Thymus, geschlossenen Follikeln und der Milz hervorgehen lässt, und die von H. Fr. Müller (62), welcher durch die Untersuchung des circulirenden Blutes und der Milz von Kalt- und Warmblütern und der Lymphdrüsen und des rothen Knochenmarks der Warmblüter gefunden hat, dass sowohl weisse als rothe Blutkörperchen von einer und derselben Art von Zellen abstammen und nicht, wie Löwit (58) glaubt, von zwei verschiedenen Arten.

In neuerer Zeit sind gegen diejenige Partei, welche den Lymphdrüsen eine gewisse Rolle bei der Bildung rother Blutkörperchen zuschreiben, wieder Neumann (71, pag. 395—398) und Bizzozero (13) aufgetreten, indem sie den ganzen Schwerpunkt dieser Frage auf das Knochenmark übertragen und irgend welche hämatopoëtische Function der Lymphdrüsen ganz in Abrede stellen.

Ich weiss wohl, dass ich mit dieser Uebersicht nicht die ganze Literatur über den mich beschäftigenden Gegenstand erschöpft habe; ich werde aber im weiteren Verlaufe der Arbeit noch mancher Autoren und Schriften Erwähnung thun, speciell aber wird sich noch Gelegenheit finden zu genaueren Literaturangaben über die Entwicklung rother Blutkörperchen überhaupt.

Aus der angeführten Literaturübersicht erhellt also, dass zunächst noch folgende drei Fragen einer definitiven Antwort harren:

Auf welche Art und Weise sich die farblosen Blutkörperchen in den Lymphdrüsen bilden?

2. Wo dies geschieht?

3. Ob sich in den Lymphdrüsen auch rothe Blutkörperchen bilden und event. wie und wo dies geschieht?

Ich habe auf Grund von Experimenten und mikroskopischen Studien versucht in meiner Arbeit einen Beitrag zur Lösung dieser Fragen zu liefern.

B. Experimenteller Theil.

Alle angestellten Experimente hatten den Zweck die Bildung von Blutkörperchen künstlich anzuregen. Deshalb stellte ich zusammen mit meinem Collegen Dr. med. Richard v. Braunschweig an Hunden, Kaninchen, Katzen und Ratten vier auf Entziehung und Zerstörung von Blutkörperchen hinzielende Versuchsreihen an, deren Ergebnisse wohl auch als für andere Säugethiere gültig vorausgesetzt werden dürften.

Der natürlichste Weg den Bildungsprozess von Blutkörperchen zu steigern, besteht in directer Blutentziehung; es liegt also auf der Hand, dass die

I. Gruppe

von Experimenten naturgemäss die Aderlässe darstellen müssen.

Wir stellten an 4 normalen, gesunden, kräftigen, erwachsenen Katzen und 2 ebensolchen Hunden 1—4 Aderlässe in Intervallen von 1—4 Tagen an und unterhielten auf diese Weise bei den Versuchsthieren während einiger Zeit Anämieen verschiedenen Grades; dabei fütterten wir die Thiere gut und erzielten einen regen Blutregenerationsprozess. Die Blutentziehungen wurden gewöhnlich aus den Jugularvenen gemacht, wobei wir vom Centrum zur Peripherie gingen.

Die Technik der Aderlässe war folgende:

Nachdem die Haare am Halse ganz kurz abgeschnitten waren und die Vene als ein blauer Strang durchschimmernd sichtbar gemacht worden war, wurde die entsprechende Stelle mit 1‰ Sublimat desinficirt und ein Schnitt direct auf die Vene geführt; dann wurde die Vene von dem umliegenden Gewebe befreit und zwischen zwei zur Ligatur bestimmten Fäden angeschnitten, wobei aber der centrale Faden vor dem Anschneiden des Gefässes fest zugebunden war, um Luftembolie zu vermeiden. Bei grösseren Thieren, denen wir grössere Quantitäten Blut entziehen wollten, bedienten wir uns einer Canüle, bei kleineren liessen wir das Blut frei ausfliessen. Dann wurde auch das periphere Ende fest unterbunden, die Wunde desinficirt, die Wundränder vernäht und mit Jodoformcollodium verklebt. Wir erhielten in der Regel Heilung per primam intentionem; in demjenigen einzigen Fall aber (Exp. 6), wo trotz der von uns angewandten antiseptischen Vorsichtsmaassregeln doch Eiterung eingetreten war, verzichtete ich auf die histologische Untersuchung der Halslymphdrüsen und verwandte Lymphdrüsen aus anderen Regionen.

Die Thiere wurden gewöhnlich 2–3 Stunden nach der letzten Fütterung und mindestens 8, höchstens 24 Stunden nach dem letzten Aderlasse (in einem Fall, Exp. 3, auch 54 Stunden nach dem Aderlasse) durch einen Schlag auf den Kopf getödtet.

Im Nachfolgenden werde ich über meine Versuche und den makroskopischen Befund in den Lymphdrüsen einen Bericht geben; der mikroskopische Befund in denselben wird später in einem besonderen Capitel abgehandelt werden.

Um die nach den Operationen an den Organen eingetretenen Veränderungen richtig erkennen zu können, war ein Vergleich mit denselben Organen normaler Thiere unbedingt erforderlich. Ich habe deshalb makroskopisch und mikroskopisch auch die Lymphknoten normaler Thiere untersucht. Es wurden dazu verwandt: 2 Hunde, 2 Katzen, 1 Kaninchen und 1 Ratte.

Experiment 1 (Katze I*).

Einer weiblichen ausgewachsenen Katze, 1600,0 Grm. schwer, werden

am 28./I. 1891 um 5 h. Nachmittags 28 Cbcm.

„ 31./I. „ „ „ „ 28 „

„ 1./II. „ „ 4 h. „ 15 „

in 5 Tagen also 71 Cbcm. Blut entzogen.

Gleich nach dem ersten Aderlasse änderte das Blut seine Beschaffenheit; es gerann schneller, beim Defibriniren bildete sich ein grösseres Gerinnsel.

Beim dritten Aderlasse floss das Blut in einem schwächerem Strome, als bei den früheren Aderlässen.

Die Katze befand sich während der ganzen Zeit sehr wohl; sie frass und trank viel.

Das Thier wurde 18 Stunden nach dem letzten Aderlasse und 2 Stunden nach der letzten Fütterung (2. Febr. Morgens 10 Uhr) durch einen Schlag auf den Kopf getödtet.

Bei der Section finden sich stark vergrösserte Lymphdrüsen im ganzen Mesenterium, in der Achselhöhle, in der Inguinalgegend und am Halse. Während wir bei der früher untersuchten normalen Katze Lymphdrüsen weder im Mesenterium noch in den Achselhöhlen und Inguinalgegenden wahrnehmen konnten und nur mit grosser Mühe am Halse 3 kleine Lymphdrüsen auffanden, war bei dieser Katze die Zahl der Lymphdrüsen an den erwähnten Körperstellen auffallend gross, und sie hatten zum Theil, besonders im Mesenterium, eine enorme Grösse erlangt. Eine solche Lymphdrüse, die im Mesocolon unterhalb des Cöcums lag, hatte eine Länge von 5 Cm., eine Breite von 1,5 Cm. und eine Dicke von 1 Cm.

*) Die Versuchsthiere sind nach der Reihenfolge der Operationen als Katze I, II etc., Hund I, II etc. bezeichnet.

Experiment 2 (Katze I^a).

Weiblich, ausgewachsen, 2100,0 Grm.

Es werden derselben

am 28./I. 1891 um 5 h.	Nm. 20 Cbcm.
„ 31./I. „ „ „	„ 24 „
„ 4./II. „ 11 h. 30 Min. Vm.	10 „

in 7 Tagen also 54 Cbcm. Blut entzogen.

Diese Katze vertrug die Aderlässe sehr schlecht. Schon beim zweiten Aderlasse fiel es auf, dass das Blut schwach floss und beim Defibriniren sich ein grosses Gerinnsel bildete. Die Katze war nach dem zweiten Aderlasse sehr hinfällig, frass und trank wenig. In den nächsten 4 Tagen wurde ihr kein weiterer Aderlass gemacht in der Hoffnung, dass sie sich erholen würde. Beim dritten Aderlasse floss das Blut mit sehr schwachem Strome und beim Defibriniren bildete sich sehr schnell ein grosses derbes, elastisches Bluteoagulum. Der Aderlass ergab mit Mühe 10 Cbcm. Das Serum war sehr getrübt, mit Hämoglobin gefärbt, ein Zeichen, dass die Blutbildung nicht gut von Statton gegangen war, dass eher ein Zerfall als eine Regeneration von rothen Blutkörperchen eingetreten war. Die Katze wurde gut gefüttert und nicht mehr zu Ader gelassen, starb aber dennoch am 7. Februar Abends.

Am 8. Febr. wurde die Section vorgenommen, bei welcher an den Lymphdrüsen makroskopisch derselbe Befund zu constatiren war, wie bei der vorigen Katze; in der Radix Mesenterii fand sich ein grosser 8 Cm. langer Strang von Lymphdrüsen.

Experiment 3 (Katze II).

Weiblich, 3200,0 Grm. schwer, trächtig.

Es werden ihr am 6./II. um 11 h. 30 Min. durch einen Aderlass 40 Cbcm. Blut entzogen.

Da trächtige Thiere erfahrungsgemäss Blutentziehungen, wie überhaupt jeden operativen Eingriff, sehr schlecht vertragen, so wurde der Katze nicht mehr Blut entzogen, sondern sie wurde 54 Stunden nach dem Aderlasse (8. Febr. um 5 h. Nm.) und 5 Stunden nach der letzten Fütterung durch einen Schlag auf den Kopf getödtet.

Bei der Section findet man im Mesenterium, in der Achselhöhle und am Halse vergrösserte Lymphdrüsen, welche namentlich im Mesenterium auffallend gross sind. Die Zahl derselben ist nicht so gross, wie bei den Experimenten 1 und 2, aber doch findet man Lymphdrüsen sehr leicht (zum Unterschied von der normalen Katze).

Experiment 4 (Katze III).

Männlich, ausgewachsen, 2700,0 Grm.

Es werden ihr

am 9./II. um 5 h. Nachmittags	50 Cbcm.
„ 11./II. „ „ „	33 „
„ 13./II. „ „ „	16 „
„ 18./II. „ 10 h. Vormittags	23 „

in 10 Tagen also 122 Cbcm. Blut entzogen.

Die Katze befand sich inzwischen recht wohl, frass und trank gierig. Am 18./II. um 6 h. Abends (8 St. nach dem letzten Aderlasse und 3 St. nach der letzten Fütterung) wird sie getödtet.

Bei der Section findet sich eine beträchtliche Zahl von kolossal vergrösserten Lymphdrüsen; auch am Halse sieht man bohngrosse und noch grössere Lymphdrüsen, während dieselben bei den 2 ersten Versuchsthieren an dieser Stelle nur etwa halb so gross waren. Dagegen sind im Mesenterium die Lymphdrüsen nicht so gross, wie bei den zwei ersten Katzen, aber immerhin sehr stark vergrössert: Lymphdrüsen von 4 Cm. Länge findet man sehr leicht. In den Achselhöhlen und den Inguinalgegenden haben die Lymphdrüsen Erbsengrösse.

Im Duodenum sieht man schon mit blossen Auge zahlreiche lymphatische Knoten, wie sie normaler Weise im Duodenum nicht zur Erscheinung kommen.

Experiment 5 (Hund I).

Männlich, ausgewachsen, 3070,0 Grm.

Es werden ihm

am 16./II. um 4 h. Nachmittags 74 Cbcm.

„ 19./II. „ 5 h. „ 53 „

in 4 Tagen also 127 Cbcm. Blut

entzogen.

Der Hund sah wohl aus und frass viel, namentlich Fleisch.

Am 20./II. um 5 h. Nm., 24 St. nach dem zweiten Aderlass und 3 St. nach der letzten Fütterung wird der Hund durch einen Schlag auf den Kopf getötet.

Bei der Section fällt ein sehr starker Panniculus adiposus auf; auch das Netz ist sehr fettreich. Die Lymphdrüsen sind überall vergrößert; am Halse finden sich erbsen- bis bohngrosse Lymphdrüsen.

Experiment 6 (Hund II).

Männlich, ausgewachsen, 8300,0 Grm.

Es werden ihm

am 16./II. um 4 h. Nachmittags 170 Cbcm.

„ 19./II. „ 5 h. „ 180 „

„ 21./II. „ 6 h. „ 140 „

in 6 Tagen also 490 Cbcm. Blut

entzogen.

Der Hund war während der Aderlässe wohlauf; auch beim letzten Aderlasse floss das Blut in einem ziemlich starken Strome aus. Beim letzten Aderlasse bemerkte ich, dass die Wunde vom zweiten Aderlasse nicht per primam geheilt war, sondern etwas eiterte; es wurden daher die Halslymphdrüsen bei der nachherigen Untersuchung nicht

berücksichtigt. Getötet wurde der Hund am 22./II. um 8 h. 30 Min. Vm. (3 St. nach der letzten Fütterung und 14½ St. nach der letzten Blutentziehung).

Section: Bei Eröffnung der Bauchhöhle sieht man am Mesenterium zahlreiche grosse Lymphdrüsen (die grösste derselben war 6 Cm. lang und hatte eine Breite und Dicke von je 1 Cm.). In der Achselhöhle und der Inguinalgegend finden sich bohnen- bis wallnussgrosse Lymphdrüsen. (Eben- solche Lymphdrüsen befinden sich auch am Halse, sind aber zur mikroskopischen Untersuchung nicht verwandt worden).

Aus den vorliegenden 6 Versuchsprotocollen ergibt sich, dass nach Blutentziehungen immer eine Schwellung der Lymphdrüsen eintritt und dass die Schwellung in einem gewissen Verhältniss zu der durch die Aderlässe entzogenen Blutmenge steht.

Eine zweite Methode, die Regeneration von Blutkörperchen zu erzwingen, besteht in der Zerstörung derselben durch chemische Mittel. Die mit solchen Substanzen angestellten Experimente bilden die

II. Gruppe

meiner Versuche.

Die zahlreichen Mittel, durch welche die Blutkörperchen zerstört werden, nennen wir bekanntlich Blutgifte. Sie haben die störende Nebenwirkung, dass der Körper nicht vollständig intact bleibt, die Thiere infolge dessen nicht als normale angesehen werden können. Uns kam es aber darauf an, die Thiere trotz des Blutverlustes womöglich normal zu erhalten. Wir sind deshalb Herrn Prof. Dr. K o b e r t und Herrn Docenten Dr. S t a d e l m a n n zu grossem Dank verpflichtet, weil sie uns in dem Jodecyan und dem Toluylen- diamin zwei ganz specifisch wirkende Mittel empfahlen und

auch die anzuwendende Substanz gütigst zur Verfügung stellten.

Prof. K o b e r t (52, pag. 53) ist der erste, der die blutkörperchenlösende Eigenschaft des Jodeyans zunächst im Reagenzglase und dann am lebenden Thier nachgewiesen hat. Das Vergiftungsbild an warmblütigen Thieren gestaltet sich nach K o b e r t folgenmaassen: „Bei subcutaner Injection von 3—8 Mlgrm. CNJ pro Kilo, traten an diesen Thieren keine auffallenden Störungen ein; per os wurden sogar Dosen von 14 Mlgrm. pro Kilo ohne Schaden ertragen. Wurden Dosen von 12—15 Mlgrm. pro Kilo subcutan gegeben, so blieben die Thiere auch noch scheinbar normal; Katzen und Hunde liessen jedoch nach einiger Zeit dunkelrothen Harn, der frei von rothen Blutkörperchen war und nach gehörigem Verdünnen mit Wasser die Oxyhämoglobinstreifen vor dem Spectroscop ausnahmslos erkennen liess. Diese Hämoglobinurie ging nach 12 bis 24 Stunden vorüber und die Thiere waren dann wieder ganz normal. Dosen von über 19 Mlgrm. pro Kilo wirkten auf erwachsene Thiere bei subcutaner Application tödtlich und bei über 20 Mlgrm meist auch bei stomachaler“ (52, pag. 57).

Ich habe an 2 Hunden Blutkörperchenzerstörungsversuche mit CNJ nach K o b e r t angestellt und benutzte dazu eine wässrige Lösung, welche in jedem Cbem. 14 Mlgrm. CNJ enthielt; die Lösung wurde subcutan applicirt.

Da das Toxicologische nicht in den Rahmen meiner Arbeit hineingehört, so bemerke ich nur ganz kurz, dass die von K o b e r t angegebenen Erscheinungen auch bei meinen Versuchsthieren auftraten, wie aus folgenden 2 Versuchsprotocollen zu ersehen ist.

Experiment 7 (Hund III).

Männlich, ausgewachsen, 6900,0 Grm.

Er bekommt:

am 27./II. um 12 h. Mittags 0,07 CNJ (also 10 Mlgrm. pro Kilo)

„ 27./II. „ 6 h. Nachmittags dieselbe Dosis

am 28./II. um 10 h. 30 Min. Vormittags dieselbe Dosis

„ 28./II. „ 6 h. 30 Min. Nachmittags 0,08 CNJ.

Der Hund befand sich trotz der Vergiftung die ganze Zeit recht wohl, frass gierig; keine Krämpfe und kein Erbrechen.

5 Stunden nach der dritten Injection liess der Hund ganz dunkeln, braungrünen Harn, welcher bei der spectroscopischen Untersuchung die Oxyhämoglobinstreifen sehr deutlich erkennen liess.

Am 1. März um 10 h. 30 Min. Vormittags also (16 Std.) nach der letzten Injection, in welcher Zeit die Hämoglobinurie schon vorübergegangen sein konnte) wurde der Hund durch einen Schlag auf den Kopf 3 Std. nach der letzten Fütterung getödtet.

Die Section ergab nichts pathologisches. Die Lymphdrüsen waren wenig vergrössert, aber leicht zu finden und mehr geröthet, als die Lymphdrüsen des normalen Hundes.

Experiment 8 (Hund IV).

Männlich, ausgewachsen, 8150,0 Grm.

Er bekommt:

am 4./III. um 5 h. Nm. 0,08 CNJ (10 Mlgrm. pro Kilo).

„ 5./III. „ 11 h. Vm. dieselbe Dosis.

„ 5./III. „ 7 h. 30 Min. Abends dieselbe Dosis.

„ 6./III. „ 10 h. 30 Min. Vm. dieselbe Dosis.

Schon nach der zweiten Injection war der Harn dunkler, es liess sich aber spectroscopisch kein Hämoglobin nachweisen.

Nach der dritten Injection sieht der Hund kränklich aus, nach der vierten liegt er apathisch, frisst nicht und bewegt sich nicht. Der Harn war seit der dritten Injection von derselben Beschaffenheit, wie im Exp. 7. Nach 3 Tagen, am 9./III. erholt sich das Thier, ist munter und frisst gut. Um 6 h. Abends wird der Hund durch einen Schlag auf den Kopf getödtet.

Die Section ergiebt nichts abnormes. Die Lymphdrüsen sind nicht vergrössert, innen aber blutreicher, als normale.

Was nun das von Dr. Stadelmann empfohlene Toluylendiamin anbetrifft, so habe ich mit diesem nur ein Experiment an einer Katze gemacht, da Toluylendiamin, wie Stadelmann nachgewiesen hat (89, pag. 422), nur bei Katzen Hämoglobinurie erzeugt, während bei Hunden und Kaninchen keine Hämoglobinurie auftritt, sondern Icterus, der bei Kaninchen in viel schwächerem Grade ausgesprochen ist, als beim Hunde.

Die von Stadelmann angegebene Dosis, welche noch nicht tödtlich wirkt, aber Hämoglobinurie erzeugt, beträgt etwa 0,2 per os auf einmal einzugeben; nach 24—36 Stunden tritt nach Stadelmann Hämoglobinurie auf.

Wir versuchten zuerst durch Application mehrerer kleiner Dosen eine chronische Hämoglobinurie zu erzeugen, hatten aber damit keinen Erfolg und verfahren dann mit mehr Glück ganz nach Stadelmann's Angabe.

Experiment 9 (Katze VI).

Männlich, ausgewachsen, 3030,0 Grm.

Das Thier bekommt in Fleisch eingelassen:

- am 20./III. um 6 h. Nm. 0,02 Toluylendiamin
- „ 21./III. „ 11 h. Vm. dieselbe Dosis
- „ 21./III. „ 7 h. Nm. dieselbe Dosis
- „ 22./III. „ 12 h. Vm. dieselbe Dosis
- „ 22./III. „ 6 h. Nm. 0,03 Toluylendiamin.

Die Katze zeigt während der ganzen Zeit keine Spur von Kranksein, nur der Harn wurde seit der dritten Portion dunkel gefärbt, es liess sich aber in ihm keine Spur von Hämoglobin nachweisen. Infolge dessen wurde der Katze 4 Tage darauf am 26./III. um 7 h. Nm. die ganze von Stadelmann angegebene Dosis (0,2) in Fleisch eingegeben.

Nach 24 Std. (am 27./III. um 7 h. Nm.) war der Harn braun, icterisch, enthielt aber kein Hämoglobin.

13 Std. darauf (also etwa 37 Std. nach der Eingabe von 0,2 Toluylendiamin) zeigt der Harn deutlich Oxy- und Met-hämoglobinspectrum. Die Hämoglobinurie hielt bis zum 1. April an, seit dieser Zeit ist der Harn vollständig hämoglobinfrei, enthält aber Gallenfarbstoff.

Die Katze frisst gierig Fleisch und ist munter.

Am folgenden Tage, 2. April 11 h. 30 Min. Vm. (am 6. Tage nach der Vergiftung) wird die Katze 3 Std. nach der letzten Fütterung getödtet.

Die Section ergiebt in allen Organen, mit Ausnahme des Darms, eine icterische Verfärbung. Die Milz war klein, die Lymphdrüsen waren aber stark vergrössert.

Die

III. Gruppe

meiner Experimente stellt die Exstirpation der Milz dar. Bei der Anstellung dieser Art von Versuchen leitete uns folgende Ueberlegung. Wir wissen seit langer Zeit, dass die Milz einen der wichtigsten Bildungsherde farbloser Blutkörperchen darstellt. Das ist von Funke (34), Hirt (41) und Kölliker (50) durch die Vergleichung des Milzarterienblutes mit dem Milzvenenblute nachgewiesen, wobei sich ergeben hat, dass das letztere viel reicher an farblosen Blutkörperchen ist, als das erstere. Ausserdem soll die Milz, wie von manchen Forschern [Bizzozero und Salvioli (415), Löwit (56), Gibson (37), Cuénot (18, 19, 20) u. a.] behauptet wird, noch eine gewisse Anzahl rother Blutkörperchen produciren; eine Ausnahme von allen Wirbelthieren macht nach den Untersuchungen von Bizzozero und Salvioli (15, pag. 598) das Kaninchen.

Wenn nun ein solches Organ ausser Function gesetzt wird, so war nach zahlreichen physiologischen Erfahrungen zu erwarten, dass irgend ein anderes Organ für dasselbe

vicariirend eintreten und seine Function wenigstens zum Theil übernehmen würde.

Manche, namentlich italienische Gelehrte, unter denen speciell Tizzoni (96) zu nennen ist, weisen auf eine totale oder theilweise Reproduction der Milz hin; dieselbe soll sich im Netz in Form von disseminirten kleinen Knötchen von denen jedes ein oder mehrere Malpighi'sche Körperchen führt, bemerkbar machen. Eine ähnliche Mittheilung machte am 4. Januar 1889 auf dem III. Congress russischer Aerzte in Petersburg Prof. S. D. Kostjurin (102, pag. 52), welcher bei einem Hunde, dem er die Milz exstipirt hatte, eine Neubildung von echtem Milzgewebe im grossen Netz, eine Bildung von echten kleinen Milzen beobachtete.

Andere dagegen, wie Credé (21) und Zesas (105), wollen nach Exstirpation der Milz eine Vergrösserung der Schilddrüse gesehen haben, was aber nach Tauber (97, pag. 35) „blos eine Folge der mechanischen Blutstockung“ ist.

Nach Mosler (64) sollen sich die Hauptveränderungen nach Milzexstirpation im Knochenmark abspielen.

Wie Kurloff (53, pag. 517) angiebt, existiren sogar einzelne Hinweise auf eine Vergrösserung der Thymus nach Milzexstirpation.

Die meisten Beobachter aber geben an, dass nach Ausrottung der Milz die Lymphdrüsen constant an Volumen zunehmen und in der Regeleigenthümlich pigmentirterscheinen.

Zesas (105) hat bei entmilzten Thieren ausser einer Vergrösserung der Schilddrüse noch vergrösserte Bronchial- und Mesenteriallymphdrüsen gefunden, welche auch für die Milz vicariirend functioniren sollen.

Winogradow (101, pag. 902—905) fand bei Hunden nach Milzexstirpation die meisten Lymphdrüsen besonders am Halse, in den Weichen und im Gekröse sichtbar vergrössert; fast alle Lymphdrüsen waren weich, saftig, dunkel- oder hellroth auf dem Durchschnitt, besonders die Rindenschicht und erinnerten an das Gewebe der Milz.

Einen ähnlichen Zustand der Lymphdrüsen nach Milzexstirpation beschrieb auch Tizzoni (96), der bei entmilzten Thieren die Lymphdrüsen, besonders die inneren und hier wieder mehr die der linken Seite, stark vergrössert und geröthet fand. Die Röthung war in beiden Fällen, wie es später die mikroskopische Untersuchung ergab, durch eine Anhäufung von freien rothen Blutkörperchen, blutkörperchen- und pigmenthaltigen Zellen in den erweiterten Lymphbahnen zwischen den Follikeln und den Follikularsträngen und in den peripheren Sinus bedingt.

Auch Gibson (37, pag. 346) fand bei seinen Experimenten regelmässig nach Milzexstirpation stark vergrösserte und geröthete Lymphdrüsen, welche ihre Thätigkeit in Hinsicht der Bildung von rothen Blutkörperchen nach Exstirpation der Milz steigern. Der von Gibson constatirte Befund scheint mir so wichtig zu sein, dass ich es für nothwendig halte seine eigenen Worte wiederzugeben (37, pag. 346): „In the lymphatic glands, very interesting and unexpected appearances were found. The glands of the mesentery were distinctly enlarged, when compared with those of normal dogs; and they were distinctly succulent, though not decidedly redder, than usual. A scraping from the cut surface of these glands, mixed with the methylviolet-tinted sodium sulphate solution, showed numbers of nucleated red cells in earlier and later stages of development. There could be no doubt about them: for there were a few in every field; and quite as many of the later stages could be found as in the marrow of the ribs. This observations will be more interesting when it is compared with what J shall afterwards describe as having been found by me in the lymphatic glands of an animal whose thoracic duct J had tied some time previously“.

Endlich hat vor 2 Jahren Dr. Kurloff (53, pag. 543), der im Laboratorium des Prof. Ehrlich in Berlin und unter dessen Leitung arbeitete, nachweisen können, dass bei milzlosen Meerschweinchen sich eine mehr oder minder

lange Zeit nach der Operation eine nicht sehr grosse Hypertrophie und Hyperplasie der Lymphdrüsen, hauptsächlich der mesenterialen und retroperitonealen, entwickelt.

Es würde mich zu weit führen, wenn ich die gesammte die Milzexstirpationsfrage betreffende grosse Literatur detaillirter berücksichtigen wollte. Ich begnüge mich darum mit dem, was ich angeführt habe, und schliesse mich auf Grund meiner Experimente der Meinung der letzten Gruppe von Autoren an, die auch die Mehrzahl bilden und angeben, dass nach Exstirpation der Milz die Lymphdrüsen sich vergrössern und — wahrscheinlich — ihre Function übernehmen.

Wir exstirpirten die Milz bei Hunden, Kaninchen, Ratten und Katzen von verschiedenem Alter und machten die Erfahrungen, dass alle Thiere, mit Ausnahme der Katzen, diese Operation leicht ertragen. Die operirten Hunde (4), Kaninchen (3) und Ratten (3) erholten sich rasch nach der Operation und unterschieden sich nicht von normalen Thieren; an mehreren von ihnen haben wir sogar nachträglich Blutentziehungen vorgenommen, die sie ohne Schaden ertrugen. Im Gegensatz zu diesen Thieren hat von den 4 operirten Katzen nur eine diese Operation glücklich überstanden, während die übrigen 3 den sechsten Tag nicht überlebten, obgleich alle unter denselben Bedingungen operirt waren.

Die Ratten wurden mit Chloroform betäubt, Hunde, Katzen und Kaninchen in Morphinumnarkose operirt. Die Hunde bekamen 0,02 bis 0,2 Morphinum muriat., welches auf nüchternen Magen etwa $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Operation subcutan injicirt wurde; für Katzen und Kaninchen betrug die Dosis 0,01 bis 0,02 subcutan. Die Thiere schliefen nach diesen Injectionen meist ganz ruhig.

Ein Haupterforderniss für das Gelingen der Operation ist natürlich sorgfältigste Antisepsis. Instrumente, Nadeln und Seide wurden in 3% Carbollösung resp. 1‰ Sublimatlösung desinficirt. Zum Abtupfen der Wunde wurden Wattebäuschchen verwendet. Die Thiere wurden auf einem dazu

einggerichteten Brett ausgespannt, die Füsse mit Schnüren festgebunden und die Haare des Bauches in möglichst grosser Ausdehnung mit der Scheere entfernt. Das so entblösste Operationsfeld wurde zuerst mit Seife, Bürste und Wasser gereinigt, dann mit einem Wattebausch und Schwefeläther abgerieben und darauf mit 3% Carbollösung resp. 1‰ Sublimatlösung mehrfach gewaschen. Der Bauch wurde dann mit einem grossen in der Mitte geschlitzten Stück Sublimatgaze bedeckt, so dass auf diese Weise die Operationsstelle umrahmt war und die operirenden Hände, die Fäden etc. nicht mit den Haaren des Thieres in Berührung kamen. Darauf desinficirten wir unsere Hände und Unterarme in bekannter Weise und nahmen dann die Operation in folgender Weise vor:

Die Bauchhöhle wurde durch einen ca. 6 Cm. langen Schnitt entweder in der Linea alba vom Processus xyphoideus nach abwärts oder lateral im linken Hypochondrium direct über der Milz eröffnet. Beide Methoden haben ihre Vortheile und auch ihre Schattenseiten. Während bei der ersteren Operationsmethode ein Darmvorfall unvermeidlich und zuweilen sehr schwer zu reponiren ist, hat man bei der anderen Methode die zuweilen sehr beträchtliche Blutung zu bekämpfen. Wir haben in der Mehrzahl der Fälle den Medianschnitt angelegt, weil die minimale Blutung ein bequemerer Operiren gestattet.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde die Milz aufgesucht, herausgeholt, der Hilus in 3—5 Portionen mit Seide unterbunden und die Milz abgetragen. Dann versenkten wir den Stiel in die Bauchhöhle, brachten die Eingeweide in ihre normale Lage zurück und schlossen die Bauchwunde durch etwa 6 tiefe und ebensovielen oberflächliche Suturen (Seide).

Nach Schluss der Bauchwunde wurde dieselbe in allen Fällen mit Jodoform bepudert und mit Jodoformcollodium verklebt.

Die Wunde heilte immer per primam. Die Thiere erhielten sich in der Regel (die Katzen, wie schon erwähnt, ausgenommen) sehr schnell, frassen und tranken, wie normale Thiere, von denen sie dem äusseren Ansehen nach nicht zu unterscheiden waren.

Nach kürzerer oder längerer Frist wurden die Thiere getötet und untersucht.

Experiment 10 (Katze IV).

Weibliche, ausgewachsene Katze, 1950,0 Grm.

Am 7. März um 10 h. 30 Min. Vm. wird ihr nach vorheriger Injection von 0,012 Morph. muriat. mittels Median-schnittes die Milz exstirpiert.

Am folgendem Tage (8./III.) frisst sie nichts, ist am 9./III. sehr schwach und stirbt am 11./III., also 4 Tage nach der Operation.

Die Section ergiebt folgendes:

Gewicht 1750,0 Grm. (also Verlust von 200,0 Grm.). Wundheilung gut, keine Eiterung. Als Todesursache sind vielleicht einige Infarkte in den Lungen anzusprechen; auch waren dort pneumonische Erscheinungen wahrzunehmen. Sonst fanden wir nichts pathologisches. Die Lymphdrüsen an der Radix Mesenterii sind relativ gross und blutreich, während andere Lymphdrüsen am Halse sehr klein und blass erscheinen.

Experiment 11 (Katze V).

Männlich, ausgewachsen, kräftig, 3300,0 Grm.

Am 12./III. um 12 h. Mittags Milzexstirpation mittels Lateralschnittes. Morphiumdosis 0,02.

Nach der Operation ist die Katze ziemlich kräftig und lässt sich mit Mühe in den Käfig bringen. In den ersten drei Tagen nach der Operation frass das Thier sehr wenig, lag ruhig in einer Ecke des Käfigs, entleerte täglich Harn und Koth.

Am 16./III., also am 4. Tage nach der Operation trat einmaliges Erbrechen auf, dabei wurde aber immer Koth gelassen.

In der zweiten Hälfte des 5. Tages (17./III. Nachts) exitus letalis.

Am Morgen war die Katze noch warm gefunden.

Section am 17./III. um 12 h. Mittags.

Das Thier stark abgemagert. Wundheilung gut, keine Eiterung. In der Bauchhöhle, sowie den anderen serösen Höhlen kein Exsudat. Am Amputationsstumpf ein intraligamentäres Blutgerinnsel von Wallnussgrösse; ausserdem ein rothes drüsiges Gebilde von der Grösse einer kleinen Bohne.

An der Radix Mesenterii zahlreiche stark vergrösserte Lymphdrüsen, etwas röther, als gewöhnlich. Einige kleinere aber in der Nähe der Gefässe, näher am Darm gelegene hoben sich durch ihre rothe Farbe auffallend von den übrigen ab. Im vorderen Mediastinum an der Stelle der Thy-mus lag ein über erbsengrosses Gebilde von derselben makroskopischen Beschaffenheit, wie die vorhin erwähnten rothen Lymphdrüsen.

Experiment 12 (Katze VII).

Weiblich, ausgewachsen, 2150,0 Grm.

Am 21./III. um 12 h. Mittags Milzexstirpation mittels Lateralschnittes nach vorheriger subcutaner Injection von 0,015 Morph. muriat. Das Thier frisst nach der Operation nichts. Am 24./III. in der Nacht exitus letalis.

Section: Wunde gut geheilt, keine peritonitischen Erscheinungen.

Die Lymphdrüsen sind vergrössert, von dunkelgrauem Aussehen.

Experiment 13 (Hund VI).

Weiblich, 2 Jahre alt, 16900,0 Grm.

Am 23./III. um 11 h. Vm. nach vorheriger Injection

von 0,2 Morph. muriat. Exstirpation der Milz mittels Lateralchnittes. Der Hund verlor dabei sehr viel Blut.

Er übersteht die Operation gut und erholt sich sehr schnell.

Nach 23 Tagen (15. April) wird der Hund 3 Stunden nach der letzten Fütterung getötet.

Section: Wundheilung gut. Lymphdrüsen stark vergrößert, aussen grau, innen roth.

Experiment 14 (Ratte I).

Männliche, nicht ganz ausgewachsene, weisse Ratte.

Am 26./III. um 6 h. Nm. wird ihr in der Chloroformnarkose die Milz exstirpiert.

Am 15./IV. (nach 3 Wochen) wird sie durch Chloroform getötet.

Section: Wunde gut geheilt. Lymphdrüsen kolossal vergrößert, aber blasser, als bei den weiterhin zu besprechenden beiden Versuchsratten.

Experiment 15 (Ratte II).

Männliche, nicht ganz ausgewachsene, weisse Ratte, von demselben Wurf, wie die vorher genannte.

Am 29./III. um 11 h. Vormittags Milzexstirpation in der Chloroformnarkose.

Am 8./IV. um 7 h. Morgens (also 10 Tage nach der Operation), wird sie von einer anderen Ratte todt gebissen.

Um 10 Uhr Section: Im Peritoneum Adhäsionen, viele Eiterherde.

Lymphdrüsen überall vergrößert und geröthet.

Experiment 16 (Ratte III).

Männliche, ausgewachsene, grosse weisse Ratte.

Am 29./III. um 12 h. Mittags Milzexstirpation.

Am 15./IV. um 12 h. (also 17 Tage nach der Operation) wird die Ratte durch Chloroform getötet.

Section: Wunde gut geheilt, keine Eiterung. Lymphdrüsen kolossal vergrößert und geröthet. Namentlich in den

Achselhöhlen und am Mesenterium finden sich viele, rothe Lymphdrüsen.

Bei einem Vergleich der letzten drei Experimente fällt es auf, dass bei den letzten zwei Ratten, die früher nach der Operation zur Section kamen, die Lymphdrüsen röther aussahen, als bei der ersten Ratte, die länger lebte.

Die letzte

IV. Gruppe

meiner Experimente stellt eine Combination von Experimenten der I. und III. Gruppe dar. An zuerst entmilzten Thieren wurden nachträglich in verschiedenen Intervallen nach der Operation Blutentziehungen gemacht. Diese Methode bezweckte die regenerationsfähige Potenz der blutbildenden Organe, also auch der Lymphdrüsen im höchsten Grade anzuspannen. Die Thiere wurden spätestens 22 Stunden nach dem letzten Aderlass getötet.

Experiment 17 (Hund V).

Junges Thier, im Institut gezüchtet, 4 Monat alt, männlich, 3250,0 Grm.

Am 12./III. um 11 h. Vm. Exstirpation der Milz mittels Medianschnittes. Narkose durch subcutane Injection von 0,012 Morph. muriat.

Es übersteht die Operation gut, frisst am zweiten Tage, wiegt am 18./III. 3050,0 Grm., am 26./III. 3050,0 Grm., am 1./IV. 3200,0 Grm.

Nachdem das Körpergewicht des Hundes eine erhebliche Steigerung erfahren hatte, wurde er mehrfach zur Ader gelassen.

Es werden ihm

am 3./IV. um 12 h. Mittags	30 Cbcm.
„ 6./IV. „ 5 h. Nm.	40 „
„ 10./IV. „ 7 h. 30 Min. Nm.	25 „

in 8 Tagen also 95 Cbcm. Blut entzogen.

Trotzdem betrug sein Gewicht am 11./IV. um 8 h. 30 Min. Morgens (also 13 Std. nach dem letzten Aderlass) 3350,0 Grm., also 100,0 Grm. mehr als vor der Operation. Er wird zu der angegebenen Zeit (also 30 Tage nach der Milz-exstirpation, 13 Std. nach der letzten Blutentziehung und 2 Std. nach der letzten Fütterung) durch einen Schlag auf den Kopf getötet.

Bei der Section findet man am Magen, in der Radix Mesenterii und im retroperitonealen Bindegewebe zahlreiche Lymphknoten, die kleinsten von Linsengrösse, die grössten mehr wie bohngross. Im Darm, besonders im Duodenum und Dickdarm erscheinen kirschkerngrosse Knötchen, die als solche die Muscularis circumscripht hervortreiben (eine Erscheinung, wie sie normalerweise nicht beobachtet wird). An der Ursprungsstelle des Cöcums lag eine grau gefärbte Lymphdrüse von der Grösse einer Wallnuss; das ganze Cöcum erscheint besät mit kleinen Lymphknötchen von Nadelkopfgrösse. An den Bronchien zahlreiche kleinere Lymphknötchen, am Halse ebenfalls einzelne Lymphknötchen. Am Amputationsstumpf zwei kleine narbige Knötchen. Die Rindenknötchen sind mit blossen Auge sichtbar, stark turgescent, transparent. Beim Anschneiden der Lymphknoten quillt viel helle Flüssigkeit hervor. Die Lymphgefässe des Mesenteriums erscheinen als glänzende, weisse Stränge.

Die stark prominenten und vergrösserten Tonsillen wurden ausgeschnitten und für die histologische Untersuchung vorbereitet.

Experiment 18 (Hund VII).

Weiblich, 8 Monat alt, 10120,0 Grm.

Am 23./III. um 12 h. Mittags wird der Hund durch 0,17 Morph. muriat. subcutan narkotisiert und die Milz mittels eines Medianschnittes entfernt.

Der Hund erholt sich rasch nach der Operation und erscheint ganz normal.

Am 15./IV. um 7 h. Abends (24 Tage nach der Operation) beträgt sein Gewicht 8900,0; es werden ihm 200,0 Cbcm. Blut entzogen.

16 Stunden darauf (am 16./IV. um 11 h. Vm.) wird er durch einen Schlag auf den Kopf getötet.

Die Section ergibt einen ganz ähnlichen Befund, wie beim vorigen Experiment. Die Lymphdrüsen sind überall stark vergrössert, nur erscheinen sie auf den Durchschnitt viel röther, als beim vorigen Hunde. Der ganze Darm ist mit Lymphknoten besät.

Die Tonsillen sind stark vergrössert.

Experiment 19 (Hund VIII).

Weiblich, ca. 2 Monat alt, 1930,0 Grm.

Am 13./IV. um 12 h. Mittags wird der Hund durch eine subcutane Injection von 0,02 Morph. muriat. narkotisiert und ihm die Milz exstirpiert. Er übersteht die Operation gut, erholt sich am nächsten Tage, frisst gut und gedeiht, wie ein normaler Hund, nimmt an Gewicht zu; am 25./IV. wiegt er 2650,0 Grm.

Es werden ihm

am 25./IV. um 12 h. Mittags 55 Cbcm.

„ 26./IV. „ 7 h. Nm. 23 „

in 2 Tagen also 78 Cbcm. Blut entzogen.

16 Std. nach dem zweiten Aderlass und 5 Std. nach der letzten Fütterung wird das Thier getötet (27./IV. um 11 h. Vm., 13 Tage nach der Operation).

Die Section ergibt:

Wundheilung gut, keine peritonitischen Erscheinungen.

Die Lymphdrüsen sind stark vergrössert. In den Achselhöhlen und der Inguinalgegend bohngrossen Lymphdrüsen. Das ganze Mesenterium ist von grossen röthlichen Lymphdrüsen dicht besetzt. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rinde blass, das Mark roth. Vereinzelt findet man im Mesenterium auch ganz blasse Lymphdrüsen.

Experiment 20 (Kaninchen I).

Weiblich, 1100,0 Grm., ausgewachsen, trächtig.

Am 15./III. um 11 h. 30 Min. Vm. wird ihm in der Morphinumarkose (0,01) die Milz mittels Lateralschnittes entfernt.

Nachdem das Thier diese Operation gut überstanden hatte und binnen 20 Tagen an Gewicht sogar 200,0 Grm. zugenommen hatte (am 3./IV. betrug nämlich das Gewicht desselben 1300,0 Grm.), wurden an ihm Aderlässe vorgenommen. Es wurden ihm

am 4./IV. um 11 h. 30 Min. Vm. 10 Cbem.

„ 6./IV. „ 5 h. 30 Min. Nm. 12 „

„ 10./IV. „ 8 h. 30 Min. Nm. 12 „

in 7 Tagen also 34 Cbem. Blut entzogen.

Am 11./IV. Morgens brachte es 3 lebende Junge zur Welt; um 10 h. 30 Min. Vm. (also 14 Std. nach dem letzten Aderlasse und 26 Tage nach der Milzexstirpation) wird es durch einen Schlag auf den Kopf getötet.

Bei der Section fanden sich im Uterus noch 3 junge lebende Kaninchen. Die Lymphdrüsen waren stark vergrößert und vermehrt, namentlich im Mesenterium, aber von blassgrauer Farbe. Der ganze Darm war mit Lymphknoten besät.

Die Tonsillen waren nicht vergrößert.

Experiment 21 (Kaninchen II).

Männlich, ausgewachsen, 850,0 Grm.

Am 7./IV. um 12 h. Mittags bekommt es 0,015 Morph. muriat. subcutan und es wird ihm mittels eines Median-schnittes die Milz exstirpiert. Das Thier übersteht die Operation gut. Es werden ihm

am 11./IV. um 8 h. Abends 7 Cbem.

„ 16./IV. „ 7 h. „ 10 „

in 6 Tagen also 17 Cbem. Blut entzogen.

Am 17./IV. um 12 h. Mittags (17 Std. nach dem zweiten Aderlass, 10 Tage nach der Milzexstirpation und 4 Std. nach der letzten Fütterung wurde es durch einen Schlag auf den Kopf getötet.

Bei der Section zeigen die Lymphdrüsen dasselbe Verhalten, wie beim Kaninchen I.

Experiment 22 (Kaninchen III)

Weiblich, ausgewachsen, 790,0 Grm.

Am 7./IV. um 1 h. Nm. Milzexstirpation durch Median-schnitt. Morphinumdosis 0,01. Am 5. Tage nach der Operation (11./IV. um 8 h. Nm.) werden ihm 10 Cbem. Blut entzogen und nach 22 Std. (am 12./IV. um 6 h. Nm.) wird es durch einen Schlag auf den Kopf, 3 Std. nach der letzten Fütterung, getötet.

Bei der Section erscheinen die Lymphdrüsen sehr stark vergrößert, blassgrau. In der Darmwand am Uebergange des Dünndarms in den Dickdarm lag ein grosser Knoten von Bohnengrösse.

Experiment 23 (Katze VIII).

Männlich, ausgewachsen, 3400,0 Grm.

Am 13./IV. um 5 h. Nm. wird das Thier durch 0,025 Morph. muriat. narkotisiert und ihm die Milz exstirpiert.

Nach 2 Tagen erholt es sich allmählich und fängt an zu fressen. Es war die erste Katze, die die Operation überstand und vollständig gesundete. Sie frass späterhin gut und gedieh. Trotzdem wog sie am 25./IV. nur 3300,0 Grm., also 100,0 Grm. weniger, als bei der Operation.

Es wurden ihr

am 25./IV. um 11 h. 30 Min. Vm. 30 Cbem.

„ 26./IV. „ 8 h. Nm. 13 „

in 2 Tagen also 53 Cbem. Blut entzogen.

Am 27./IV. um 9 h. Morgens (13 Tage nach der Operation, 13 Std. nach dem letzten Aderlass und 3 Std. nach der letzten Fütterung) wird das Thier gedödtet.

Section: Wunde gut geheilt. Lymphdrüsen stark vergrössert. In der Achselhöhle und Inguinalgegend bohngrosse Lymphdrüsen, wie sie bei Katzen bis dahin nie von uns beobachtet wurden. Die peripheren Lymphdrüsen sind weiss, die im Mesenterium sind ungewöhnlich gross und zeigen auf dem Durchschnitt rothes Mark. Einige Mesenteriallymphdrüsen sind auch aussen (in der Rinde) röthlich. Die Rindenknötchen sind schon makroskopisch sehr deutlich zu sehen. Eine röthliche Lymphdrüse befand sich in der Nähe des Amputationsstumpfes.

Die Darmfollikel sind nicht so geschwellt, wie es bei anderen Thieren nach Aderlässen (Katze III) oder nach Milzexstirpation (Hund V und Hund VII, Kaninchen I etc.) der Fall war.

Auf Grund des makroskopischen Verhaltens der Lymphdrüsen unserer Versuchsthiere lassen sich die Ergebnisse des experimentellen Theiles meiner Arbeit dahin zusammenfassen: Auf jeden Anstoss zur gesteigerten Bildung von Blutkörperchen reagiren die Lymphdrüsen mit einer Vergrösserung und zuweilen mit einer Röthung. Wenn in zwei Experimenten eine deutliche Schwellung ausnahmsweise nicht eingetreten war, so erklärt sich dieser Befund dadurch, dass die Thiere zu früh gedödtet waren, so dass eine Hypertrophie noch nicht zu Stande gekommen sein konnte.

Welche Veränderungen nun sich im Inneren der Lymphdrüsen abspielten und in welchem Verhältniss diese Veränderungen zur Bildung von Blutkörperchen stehen, wird im folgenden, histologischen Theil meiner Arbeit besprochen werden.

C. Histologischer Theil.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden in der Regel nur die Lymphknoten solcher Thiere verwandt, die von uns nach Abschluss des Versuches gedödtet wurden, so dass die zu untersuchenden Objecte lebenswarm in fixirende Flüssigkeiten gebracht werden konnten. Es hätten nach diesem Princip nicht untersucht werden dürfen: Katze I^a, Katze IV, Katze V, Katze VII und Ratte II, weil diese Thiere tod gefunden wurden. Dennoch habe ich die Lymphdrüsen der Katze V und Ratte II auch untersucht: Katze V, weil sie am Morgen noch warm gefunden wurde, und der makroskopische Befund ein so ausserordentlich charakteristischer war, dass von der mikroskopischen Untersuchung sehr viel zu erwarten war; Ratte II, weil sie schon 3 Stunden nach dem Tode zur Section kam.

Ich untersuchte die Lymphdrüsen sowohl an gehärteten Präparaten, als auch im frischen Zustand.

I. Methoden der Untersuchung.

Bevor ich die eigentliche Untersuchung schildere, gebe ich eine kurze Mittheilung über die Methode der Untersuchung, die dabei zur Anwendung gelangte, da auf diese nach dem übereinstimmenden Urtheil maassgebender Autoren (Max Schultze, Bizzozero) gerade bei diesem Object so viel ankommt.

Bei der Untersuchung frischer, kurz vorher dem lebenden Thier entnommener Elemente, wurde von der Schnitt-

fläche der Lymphdrüsen mit dem Rücken einer Messerklinge etwas Lymphdrüsenparenchymsaft abgeschabt, auf den Objectträger gebracht und entweder in der von Neumann (71, pag. 386) für das Knochenmark so angelegentlich empfohlenen Weise ohne Zusatz, oder, wie es gewöhnlich geschieht, unter Zusatz von physiologischer 0,7% Kochsalzlösung, oder endlich unter Zusatz derselben, aber leicht mit Methylviolett gefärbten Kochsalzlösung (Bizzozero's Chlor-natriummethylviolettlösung) sofort untersucht.

Was die Untersuchungsmethode gehärteter Objecte anbelangt, so bin ich im wesentlichen den vortrefflichen Vorschriften von Bizzozero gefolgt, die derselbe in einer seiner neuesten Arbeiten (13) angegeben hat.

Bei unseren Untersuchungen kam es darauf an, sowohl Mitosen zu fixiren, als auch Hämoglobin in den Blutkörperchen zu conserviren. Zu diesem Zwecke wurden die Lymphknoten möglichst schnell nach dem Tode des Thieres herauspräparirt, in kleine Stücke zerschnitten und lebenswarm in fixirende Flüssigkeiten gebracht. Als solche wurden angewandt: Sublimat, Flemming'sche Mischung (Modification von Foll), Chromessigsäure nach Flemming und Müller'sche Flüssigkeit. Von diesen hat sich das Sublimat zu beiden Zwecken als vorzüglich erwiesen. Während die Müller'sche Flüssigkeit das Hämoglobin in den Blutkörperchen gut conservirt, Mitosen aber sehr schlecht erhält, bewirkt die Flemming'sche Mischung und Chromessigsäure gerade das Umgekehrte: die karyokinetischen Figuren treten sehr deutlich hervor, die rothen Blutkörperchen aber verlieren dabei sehr viel Farbe. Es wurde daher bei unseren Untersuchungen als fixirende Flüssigkeit vorzugsweise Sublimat angewandt, die übrigen Flüssigkeiten nur zur Controle benutzt.

Das Sublimat wurde in der von Bizzozero (13, pag. 436) angegebenen Weise hergestellt: eine gesättigte Lösung von Sublimat in 1% Kochsalz. Ich liess jedoch die Präparate nicht 2—3 Stunden in der Flüssigkeit, wie Biz-

zozero, sondern nur $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden. Aus Sublimat kamen dann die Präparate auf 48 Stunden in eine oft erneuerte Mischung von 1% Kochsalz und 96% Alkohol. Dann wurden die Präparate entweder direct in Alkohol absolutus (nach Bizzozero) oder noch besser (da keine so grosse Schrumpfung der Zellen eintritt) in Alkohol von allmählich steigender Concentration nachgehärtet. Dann wurden die Präparate in bekannter Weise mit Chloroform und Chloroform-Paraffin behandelt, in Paraffin von 54—58° C. Schmelzpunkt eingebettet und in Schnittserien von 5 μ . zerlegt.

Was nun die Färbung anbelangt, so wurden verschiedene Methoden angewandt, von denen ich nur folgende nennen will:

1. Hämatoxylin nach Delafield. In dem bis zur Hälfte mit Wasser verdünnten Farbstoff blieben die Schnitte 2—3 Minuten, dann wurden sie mit Wasser ausgewaschen und in Alkohol entwässert. Dabei werden die Kerne violett oder blau, das Protoplasma aber bleibt farblos; das Hämoglobin aber erscheint leicht gelblich.
2. Um das Hämoglobin deutlicher hervortreten zu lassen, wurden häufig die mit Hämatoxylin gefärbten und in Alkohol entwässerten Präparate nachträglich ein Mal durch leicht mit Pikrinsäure gefärbten Alkohol von 96% (1 Kryställchen auf etwa 100 Ccm. Alkohol) gezogen (Bizzozero), wobei das Protoplasma der Leucocyten farblos blieb, alles Hämoglobin aber deutlich gelb wurde.

Zur Controle wurde noch angewandt die Doppelfärbung mittels

3. Hämatoxylin (2—3 Minuten) und Eosin (ca. 10 Minuten),
4. Alauncarmin und Pikrinsäurealkohol,
5. Boraxcarmin und Pikrinsäurealkohol,
6. Endlich leistete mir sehr gute Dienste die zuerst von Noris und Shakespeare (72), ebenso wie von Merbel (65) empfohlene Doppelfärbung mittels Indigocarmin, Boraxcarmin und Oxalsäure.

Diese Methode giebt nach Bayerl (16) eine genaue und ausschliessliche Färbung hämoglobinhaltiger Zellen, indem alles Hämoglobin grasgrün gefärbt wird und zwar so intensiv, dass jedes isolirte Blutkörperchen mit grösster Sicherheit in dem Schnitte aufgefunden werden kann. Kein anderes Element nimmt an diesen Präparaten dieselbe oder auch nur ähnliche Färbung an, sie weisen dagegen verschiedene rothe Farbennuancen auf.

Die Herstellung der Färbeflüssigkeit geschieht in folgender Weise: 2,0 Carmin werden zusammen mit 8,0 Borax in 130,0 Wasser in einem Mörser verrieben und nach einiger Zeit die überstehende Flüssigkeit filtrirt. Ebenso verfährt man mit 8,0 Indigearmin, 8,0 Borax und 130,0 Wasser. Beide Flüssigkeiten werden zu gleichen Theilen gemischt. In dieser Mischung bleiben die Schnitte, nachdem sie aus dem Alkohol herausgenommen wurden, 15—20 Minuten und werden dann direct auf 15—20 Minuten in eine gesättigte Oxalsäurelösung gebracht, aus welcher sie dann in absoluten Alkohol übertragen und weiter behandelt werden.

Diese Methode ist aber sehr umständlich und gelingt nicht immer; wenn sie aber gelingt, so liefert sie vorzügliche Resultate. Bei unseren Präparaten war es ein Uebelstand, dass die Präparate nach der Färbung in absolutem Alkohol entwässert werden müssen, da sonst das Indigearmin bald erblasst. Da nun meine Präparate mit Celloidin-Nelkenöl aufgeklebt waren und absoluter Alkohol das Celloidin schnell löst, so war grosse Vorsicht erforderlich, um das Wegschwemmen der Schnitte zu verhüten.

Betrachten wir nun die Resultate, welche wir mit den genannten Methoden erhalten haben.

II. Untersuchung frischer Objecte.

Es sei hier zunächst bemerkt, dass bei den Sectionen das circulirende Blut an frischen Präparaten ohne Zusatz oder mit Methylviolett-Kochsalz untersucht wurde und dass

dabei immer die nach Blutentziehung auftretende starke Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Verhältniss zu den rothen auffiel. Damit steht die Thatsache im Zusammenhang, dass das bei den Aderlässen gewonnene Blut auffallend schnell gerann und dass die voluminösen Gerinnsel vielfach einen weisslichen Farbenton besaßen.

Ich gehe dann über zum Studium der zelligen Elemente, die ich an frischen Präparaten aus den Lymphdrüsen der von mir untersuchten Thiere feststellen konnte.

Da das Hauptelement der Lymphdrüsen die Leukocyten darstellen, so erlaube ich mir hier einen Augenblick Halt zu machen, um einige allgemeine Bemerkungen über die Hauptformen der weissen Blutkörperchen, die im Blute der Thiere und Menschen vorkommen, vorausszuschicken. Ein kurzes Eingehen auf diesen Punkt ist hier um so mehr am Platz, als in frischen Präparaten, namentlich aber nach Zusatz von Kochsalzmethylviolett, die einzelnen Elemente der Lymphdrüsen sehr deutlich zum Vorschein kommen.

Schon Wharton Jones (46) machte im Jahre 1846 die gelehrte Welt darauf aufmerksam, dass nicht alle im Blute vorkommenden weissen Blutkörperchen identisch sind; er unterscheidet fein und grob granulirte farblose Blutkörperchen. Viel später, im Jahre 1863 hat Rindfleisch (84) im Froschblute eine besondere Modification von farblosen Zellen beschrieben, die er als Körnchenzellen bezeichnet. Eine genauere Beschreibung der einzelnen Arten von farblosen Blutkörperchen stammt aus dem Jahre 1865 von Max Schultze (90, pag. 11—17). Er unterscheidet folgende 4 Arten von farblosen Zellen im circulirenden Blute des Menschen:

1. Kleine Zellen, welche kleiner, als rothe Blutkörperchen sind, mit einem grossen kugeligen Kern, der von einer sehr geringen Menge von wenig körnigem Protoplasma umgeben ist.
2. Etwas grössere Zellen, welche den Durchmesser der

gewöhnlichen farbigen Körperchen besitzen oder noch etwas unter demselben bleiben. Die Vergrösserung findet statt auf Kosten des Protoplasmas, welches in ansehnlicher Menge vorhanden ist und äusserst fein granuliert erscheint. Das Kaliber des Kerns ist meist unverändert.

3. Die typische Form der farblosen Blutkörperchen stellen Zellen dar, die etwas, höchstens um die Hälfte, grösser sind, als die farbigen Blutkörperchen; sie haben einen Durchmesser von 9—12 μ . Ihr Protoplasma ist ausserordentlich fein granuliert. Sie besitzen eine deutliche amöboide Bewegung. Sie entsprechen den „feingranulierten“ Zellen von Wharton Jones.
4. Grobgranulierte Zellen (dieselben, welche Wharton Jones beschrieben hat) mit deutlichen amöboiden Bewegungen.

Auch Hayem (43, pag. 23 ff.) unterscheidet dieselben 4 Arten von farblosen Zellen, mit dem Unterschiede aber, dass seine 2. Form eine grobe Granulierung besitzt, die den Kern verdeckt.

Im Allgemeinen unterscheiden aber die meisten Histologen 2 Hauptformen von farblosen Zellen je nach der Grösse der Protoplasmakörnchen: feingranulierte oder homogene und grobgranulierte Leukocyten. „Ausserdem,“ sagt Owsjannikow (73, pag. 149), „findet man Körperchen, die auf sich die Aufmerksamkeit aller Forscher richten, das sind nämlich Elemente, deren Kern relativ gross ist, das ihn umgebende Protoplasma aber nur einen so schmalen Saum bildet, dass er kaum zu unterscheiden ist. Diese Art von Leukocyten bilden keine Fortsätze (Pseudopodien) und sind daher bewegungsunfähig.“

Nach Einhorn, der unter Ehrlich's Leitung die verschiedenen Arten von farblosen Blutkörperchen zählte (24), unterscheidet man im Blute 3 Gruppen von farblosen Zellen.

Die erste Gruppe nennt er die lymphogene Gruppe. Die hierher gehörigen Zellen (Lymphocyten) stammen aus den Lymphdrüsen, sind entweder kleiner, als rothe Blut-

körperchen (kleine Lymphocyten), oder etwas grösser, als die letzteren (grosse Lymphocyten). Beide besitzen einen grossen Kern, der bei den ersteren von einem schmalen, kaum bemerkbaren Saum von Protoplasma umgeben ist, während bei den letzteren der Protoplasmasaum mehr oder weniger gross ist. Die lymphogene Gruppe entspricht also meiner Meinung nach den zwei ersten von Max Schultze beschriebenen Formen.

Die Zellen der zweiten „myelogenen“ Gruppe stammen, nach Ehrlich und Einhorn, aus dem Knochenmark, besitzen einen grossen länglichen Kern und führen Körnungen, welche in allen sauren Farbstoffen tingibel sind. Ehrlich hat sie „eosinophile“ (α -Granula) genannt. Nach H. Fr. Müller (62, pag. 230) stimmen sie in Bezug auf die Form und Beschaffenheit der Zellkörper und der Kerne mit Max Schultze's grobgranulierten Leukocyten (Rindfleisch's Körnchenzellen) überein, was auch von Arnold bestätigt wurde, da er (5, pag. 224) sagt, dass die grobgranulierten Wanderzellen in hohem Grade eosinophil sind.

Endlich die dritte Gruppe von farblosen Zellen bildet die sogenannte „unbestimmte“ Gruppe. Die hierher gehörigen Zellen lassen Ehrlich und Einhorn aus der Milz und dem Knochenmark abstammen und theilen sie wieder in 3 Unterabtheilungen ein:

1. Grosse „mononucleäre“ oder „epitheloide“ Zellen, 2—3 Mal so gross, als die rothen Blutkörperchen, mit einem grossen runden oder ovoiden Kern und einem grossen Hof von homogenem Protoplasma.
2. „Mononucleäre Uebergangsformen“ — Zellen die in jeder Beziehung noch den mononucleären Typus an sich tragen, deren ovoider Kern jedoch eine Einbuchtung erlitten hat und ein nierenförmiges oder hufeisenförmiges oder zwerchsackförmiges Aussehen hat. Man hat sie „mononucleäre Uebergangsformen“ genannt, weil sie durch weitere Differenzirung ihres Kerns in die

3. „polynucleäre Form“ übergehen. Das sind Zellen, die grösser, als die rothen Blutkörperchen, sind, kleiner aber, als die „epitheloiden“, und einen Kern besitzen, der in polymorpher Gestalt die verschiedensten Figuren darstellt [„Zellen mit polymorphem Kerne“ nach Ehrlich (26, pag. 538)], und sich stark mit Anilinfarbstoffen färbt. Das Hauptcharacteristicum dieser Zellen ist die Körnung ihres Protoplasmas. Diese Zellen sind die am meisten im Blute verbreiteten, die man im Sinne hat, wenn man von weissen Blutkörperchen überhaupt spricht.

In Bezug auf die genauere Beschreibung der einzelnen Formen von Leukocyten, die im Blute vorkommen, verweise ich auf die Arbeiten von P. Ehrlich (25, 26), E. Westphal (103), G. Schwarze (91), E. Spilling (92), M. Einhorn (24) und namentlich von H. Fr. Müller (62), der die verschiedenen Arten von Leukocyten genau und kritisch behandelt.

Nach diesen Auseinandersetzungen dürfte man in den Lymphdrüsen nur Lymphocyten erwarten, wie es auch Kurloff behauptet; er sagt nämlich (53, pag. 517), dass auf Präparaten aus den Lymphdrüsen nur grosse und kleine Lymphocyten zu sehen sind und keine anderen Formen von weissen Blutkörperchen, während er in der Milz Lymphocyten hauptsächlich in den Malpighi'schen Körperchen fand, in der Pulpa aber die grossen mononucleären und granulirten polynucleären Zellen. Nach Ansicht mancher Autoren kommen aber in den Lymphdrüsen auch noch andere Formen von Leukocyten vor. So erwähnt Ribbert (83) mehrere Arten von Leukocyten in den Lymphdrüsen. H. Hoyer (44), der unter Heidenhain's Leitung arbeitete, fand in den Lymphdrüsen alle von Heidenhain (45) im Substrat der Dünndarmschleimhaut nachgewiesenen Zellformen. Robertson (86, pag. 1153) hat neuerdings eigenartige Lymphdrüsen beschrieben, die er als „haemolymph glands“ bezeichnete, und unterscheidet in denselben 5 Arten von Zellen.

Da mein Befund an den Lymphdrüsen dem von H. Hoyer sehr nahe steht, so will ich zunächst die verschiedenen Arten der Heidenhain-Hoyer'schen Zellen besprechen. Diese Autoren färbten ihre Präparate mit Ehrlich-Biondi'scher Mischung und konnten folgende Arten von zelligen Elementen beobachten:

1. „Zellen mit einem sehr kleinen, fast farblosen Protoplasma“, welches den grünen, runden Kern in einer kaum sichtbaren äusserst schmalen Zone umhüllt oder als eine dem Kerne einseitig oder doppelseitig angelagerte Masse sich zeigt.
2. „Zellen mit grösserem hellrosa gefärbtem Protoplasma“, welches den mattvioletten, grossen, runden oder ovalen Kern in einer 1—2 μ . breiten, unregelmässig gestalteten Zone umgiebt.
3. „Körnchenzellen“ oder „granulirte Zellen“, deren Kern gelappt oder in zwei von einander getrennte Theile zerfallen ist, in deren Plasma kleine runde Körnchen, oft in grosser Anzahl, eingelagert sind. Diese Zellen sind mit den Ehrlich'schen eosinophilen Zellen (Semmer'schen Leukocyten) identisch.
4. „Im Untergange begriffene Leukocyten“ — verschieden gestaltige Zellen mit rundem oder ovalem dunkelblaugrünem Kern, der von spärlicherem oder reichlicherem intensiv dunkelrothem Protoplasma umhüllt ist.
5. „Phagocyten“ von verschiedener Grösse und Form, mit meist violetter, selten blaugrünem Kern, deren Protoplasma braune, rostfarbene Pigmentkörperchen oder scharf abgegrenzte gelbe Gebilde oder rothe Blutkörperchen enthält. Ob diese Zellen mit den von Heidenhain im Zottengewebe beobachteten Phagocyten identisch sind, lässt H. Hoyer noch unentschieden.

Ich schildere nun meinen Befund an den frischen Präparaten aus den Lymphdrüsen der von mir untersuchten Thiere und werde versuchen die von mir beobachteten Zell-

formen mit denjenigen anderer Autoren womöglich in Parallele zu setzen.

Die mikroskopische Untersuchung geschah mit Leitz Obj. 7 Oc. 3 und wurde in der Regel durch $\frac{1}{12}$ homogene Immersion, Oc. 3, controlirt.

Zunächst fanden sich regelmässig in jedem Präparate verschieden grosse, zuweilen unregelmässige rothe Blutkörperchen, deren Zahl namentlich bei den entmilzten Thieren enorm gross war; sodann kommen gelegentlich kleine stark lichtbrechende Kügelchen und spindelförmige Zellen vor, die wahrscheinlich aus dem Reticulum stammen und mit den Spindelzellen v. Recklinghausen's (87, pag. 137) nicht zu verwechseln sind. Sodann zeigt die Untersuchung in den Lymphdrüsen des Mesenteriums zur Ader gelassener und entmilzter Thiere folgende specifische Zellformen:

1. Das Gros der Zellelemente bilden einkernige Leukocyten von 6—8 μ . Durchmesser, mit deutlichem scharf begrenztem schmalem Protoplasmahof und scharf färbbarem Kern. Zuweilen nehmen diese Leukocyten unregelmässige Contouren an, durch Aussendung amöboider Fortsätze. Sie entsprechen den Lymphocyten (Ehrlich-Einhorn) und den ersten zwei Gruppen von Zellen nach Heidenhain-Hoyer (die kleineren entsprechen der ersten Gruppe, die grösseren der zweiten).
2. Mehrkernige Leukocyten, welche durch die Anwesenheit zweier, dreier oder mehrerer meist unregelmässig eckiger Kerne und durch eine deutliche Granulirung des Protoplasmas gekennzeichnet sind. Sie entsprechen wahrscheinlich der dritten Gruppe von Zellen nach Heidenhain-Hoyer.
3. Zellen mit einem so spärlichen Saum von Protoplasma, dass sie als „freie Kerne“ mit scharfem Rande (Kernmembran) angesehen werden können. Sie sind deutlich granulirt, oft mit einem oder mehreren Kernkörperchen. Das sind wahrscheinlich ältere Stadien

von Leukocyten der ersten Gruppe, deren Protoplasma schon aufgelöst ist. Ihre Dicke beträgt 7—9 μ . Sie sind mit den Heidenhain-Hoyer'schen im Unter gange begriffenen Leukocyten identisch.

4. Pigmenthaltige Zellen. Das Pigment ist in ihnen zuweilen so massenhaft vorhanden, dass der Kern verdeckt wird. Sie liefern wahrscheinlich auch durch ihren Zerfall die freien Körner von gelbem und braunem Pigment, die oft zerstreut im Gesichtsfeld liegen. Die erwähnten gelben oder braunen Pigmentkörner der Zellen sind stark glänzend und haben dieselbe gelbe Farbe, wie die rothen Blutkörperchen. Sie sind ohne Zweifel identisch den „rothen Körnerkugeln“ von A. Schmidt-Semmer, die sie für Vorstufen der rothen Blutkörperchen halten. Wie H. Fr. Müller (62 pag. 283) hervorhebt, entsprechen sie den von Ehrlich und Schwarze beschriebenen eosinophilen Zellen des Pferdeblutes. Diese Form von Zellen mit der gleich zu nennenden Gruppe von Zellen entsprechen der fünften Gruppe von Zellen nach Heidenhain-Hoyer.
5. Bei entmilzten Thieren fand ich oft in grossen Mengen in den Mesenteriallymphdrüsen Phagoocyten, die 1—5 (manchmal auch viel mehr) rothe Blutkörperchen enthielten (an gehärteten Objecten zählt man in ihnen zuweilen 20 bis 30 rothe Blutkörperchen). Wie später die mikroskopische Untersuchung gehärteter Objecte ergab, fanden sich diese blutkörperchenhaltigen Zellen in den Lymphbahnen der Lymphdrüsen. Eine ähnliche Beobachtung machte auch H. Hoyer (44, pag. 222), der an Mesenteriallymphdrüsen nach vorausgegangenem Blutergüsse am Darne, welcher durch einen experimentellen Eingriff dort hervorgebracht worden war, in den Lymphbahnen eine grosse Anhäufung von blutkörperchenhaltigen Zellen fand. H. Hoyer fand öfters auch vereinzelt in Lymphdrüsen normaler Thiere blutkörperchenhaltige Zellen, was ich aber nicht bestätigen kann. Bei entmilzten

Thieren dagegen fanden sich diese Zellen zuweilen in enormer Menge und füllten die Lymphbahnen oft total aus. Dies war z. B. der Fall bei Katze V in einer in die Thymus eingebackenen Lymphdrüse, wo die Lymphbahnen mit diesen blutkörperchenhaltigen Zellen voll gepropft waren. Genauere Mittheilungen über diese thymischen Lymphdrüsen, die Waldeyer neuerdings erwähnt hat (107), und die blutkörperchenhaltigen Zellen werden später an anderer Stelle gebracht werden.

6. Ferner sieht man hie und da Zellen mit stark glänzenden ungefärbten Körnchen (Körnchenzellen). Sie entsprechen den von Erb (27 pag. 108) als Uebergangsformen zwischen weissen und rothen Blutkörperchen gedeuteten Zellen.
7. Auch findet man zuweilen grosse Zellen (12–16 μ .) mit deutlichem Protoplasma und einem grossen, meist runden, zuweilen aber auch ovalen Kern. Sie sind durch ihre beträchtliche Grösse und das Aussehen ihrer Kerne von den mononucleären Leukocyten scharf unterschieden, dagegen stimmen sie in allen Punkten mit den von Ehrlich und Einhorn als „epitheloide“ bezeichneten Zellen überein. Es sind die Endothelzellen des Reticulums.

Nachdem wir somit eine Uebersicht der in den Lymphdrüsen vorkommenden zelligen Elemente gewonnen haben, fragen wir weiter: Wo lagern diese Elemente in den Lymphdrüsen und welche Bedeutung kommt ihnen zu? Diese Frage kann nur mit Hülfe der mikroskopischen topographischen Untersuchung von gehärteten Objecten beantwortet werden.

III. Untersuchung gehärteter Objecte.

Da der allgemeine Bau der normalen Lymphdrüsen durch zahlreiche Arbeiten verschiedener Forscher ausreichend klar gelegt worden ist, so werde ich die normalen Verhältnisse als bekannt voraussetzen und nur hervorheben, welche

feinere Umwandlungen in den Lymphdrüsen erfolgen, wenn sie in eine gesteigerte physiologische Thätigkeit versetzt werden.

Die nachfolgend geschilderten Veränderungen findet man mehr oder weniger deutlich nach Experimenten der I, III. und IV. Gruppe. Thiere, die mit Blutgiften behandelt waren, wurden für diesen Theil der Untersuchung nicht verwandt.

Dem makroskopisch veränderten Aussehen der Lymphdrüsen, ihrer Vergrösserung und Succulenz entsprechend, fällt an den Schnitten zuerst die ungemeine Erweiterung des peripheren Lymphsinus und aller Lymphbahnen auf (fast bei allen Thieren). Dieser Punkt ist durch zahlreiche pathologisch-anatomische Arbeiten genügend aufgeklärt, so dass ich bei demselben nicht zu verweilen brauche und mich nur auf die zelligen Elemente beschränken kann. In den erweiterten Lymphbahnen tritt vor Allem hervor eine grosse Anhäufung von rothen Blutkörperchen, welche auch in den Räumen des Reticulums neben den Lymphzellen vorkommen. Namentlich aber sind die Lymphbahnen und die peripheren Lymphsinus mit rothen Blutkörperchen zuweilen (Katze V, VIII, Hund V, VIII, Ratte I, II und III, Kaninchen I) dicht gefüllt. Neben diesen intacten rothen Blutkörperchen finden sich in den Lymphbahnen zuweilen in enormer Menge (Katze V, Kaninchen I) blutkörperchenhaltige Zellen. Was aber besonders hervorgehoben werden muss, ist die Pigmentirung, die in den Lymphdrüsen unserer Versuchsthiere (Hund V, VI, VII, Katze V, VIII, Ratten I, II, III, Kaninchen I, II) nach einer gewissen Zeit regelmässig sich vorfand. Diese ist augenscheinlich das Resultat der Zerstörung rother Blutkörperchen. Hauptsächlich wurde die Pigmentirung in den Lymphsinus beobachtet und namentlich bei den entmilzten Thieren. Zuweilen befand sich das Pigment in den Zellen des Reticulums und in den Lymphzellen. Neben den rothen Blutkörperchen, blutkörperchenhaltigen Zellen und Pigmentzel-

len fanden sich noch bei den Versuchsthieren kernhaltige rothe Blutkörperchen, auf die ich unten speciell näher eingehen werde.

Ferner fällt das deutliche Hervortreten der Rindenknötchen auf, was in der Regel schon mit blossen Auge sichtbar ist. Bei schwacher Vergrösserung sieht man, dass diese Rindenknötchen scharf abgegrenzte Partien darstellen, an der Peripherie dunkler, im Centrum heller gefärbt erscheinen. Nimmt man stärkere Vergrösserung zu Hülfe, so ergibt sich die Ursache dieser Erscheinung. In der Peripherie nämlich liegen dicht gedrängt in den hier ziemlich engen Maschen des Reticulums Zellen mit einem grossen, sich scharf färbenden Kern und mit einem sehr schmalen Saum von Protoplasma, während im Centrum das Reticulum weitere Maschen bildet, die Zellen spärlicher liegen und mit mehr Protoplasma versehen sind, so dass die Kerne auseinander gerückt erscheinen. Dass nun bei Versuchsthieren dieser centrale Theil, das Keimcentrum, ganz auffallend hell und gross erscheint, hat noch besonders seinen Grund in der Thatsache, dass man hier massenhaft Kerntheilungsfiguren in verschiedenen Theilungsphasen findet; hier liegen die Mitosen so häufig, wie ich es in den zum Vergleich untersuchten normalen Lymphdrüsen niemals gefunden habe. Ich konnte sogar in einem Falle (Kaninchen I) in einem Schnitte von 5 μ . in einem Gesichtsfelde 10 Mitosen finden. Auch in den Marksträngen kommen Mitosen vor. Die Mitosen gehören, wie schon oben erwähnt, nach Flemming (31) den frei in den Maschen liegenden Leukocyten und zum Theil auch den Endothelzellen an, Ribbert (83) fand sie ausschliesslich in den letzteren, Baumgarten (9) in den Reticulumzellen. Ich finde sie mit Flemming sowohl in den freien Leukocyten, als auch in den Endothelzellen.

Wie sich die Verhältnisse bei den einzelnen Versuchsthieren gestalten, zeigt folgende Tabelle:

Versuchsart	Versuchsthier	Makroskopischer Befund	Mikroskopischer Befund					
			Lymphsinus	Keimcentrum	Mitosen	Kernhaltige, rothe Blutkörperchen	Blutkörperchenhaltige Zellen	Pigment
Aderrlässe.	Katze I	Lymphdrüsen stark vergrössert, blass	erweitert	deutlich abgegrenzt	zahlreich	einzelne	keine	wenig.
	Katze II	weniger vergrössert, blass	erweitert	scharf abgegrenzt	weniger	wenige	keine	wenig.
	Katze III	sehr stark vergrössert, blass	stark erweitert	sehr scharf abgegrenzt	in grosser Menge	einzelne	keine	wenig.
	Hund I	vergrössert	wenig erweitert	nicht sehr deutlich abgegrenzt	schwer zu unterscheiden.			
	Hund II	vergrössert	wenig erweitert	deutlich abgegrenzt				
Milzexstirpation.	Katze V	sehr stark vergrössert, einige sehr roth	sehr stark erweitert.	undeutlich abgegrenzt	wenig	in jedem Schnitte mehrere (2—5)	massenhaft	sehr viel.
	Hund VI	stark vergrössert, aussen grau, innen roth	stark erweitert	sehr deutlich	nicht viel	wenige	wenige	massenhaft.
	Ratte I	stark vergrössert, besonders roth	stark erweitert	nicht scharf abgegrenzt	wenig	wenige	viel	viel.
	Ratte II	vergrössert und geröthet	stark erweitert	undeutlich	wenig	fast in jedem Schnitte einzelne	viel	viel.
	Ratte III	vergrössert und geröthet	stark erweitert	nicht sehr deutlich	wenig	einzelne	wenige	viel.

Versuchsart	Versuchsthier	Makroskopischer Befund	M i k r o s k o p i s c h e r B e f u n d.					
			Lymphsinus	Keimcentrum	Mitosen	Kernhaltige, rothe Blutkörperchen	Blutkörperchenhaltige Zellen	Pigment
Milzexstirpation mit nachfolgenden Aderlässen.	Hund V	sehr stark vergrössert, blass-grau	erweitert	deutlich, dehnen sich bis in die Markstränge aus	zahlreich	mehrere	wenig	viel.
	Hund VII	stark vergrössert, auf dem Durchschnitt roth	stark erweitert	scharf abgegrenzt	wenig	wenige	spärlich	ziemlich viel.
	Hund VIII	gross, röthlich	sehr stark erweitert	deutlich	zahlreich	einige in jedem Schnitt	sehr zahlreich	wenig.
	Kaninchen I	stark vergrössert, blass-grau	sehr stark erweitert	deutlich	massenhaft	mehrere in jedem Schnitt	massenhaft	sehr viel.
	Kan. II	stark vergrössert, blass-grau	erweitert	deutlich	nicht sehr zahlreich	wenige	wenig	viel.
	Kan. III	sehr stark vergrössert, blass-grau	stark erweitert	sehr deutlich	einige	nicht sehr viel	sehr spärlich	spärlich.
	Katze VIII	stark vergrössert, auf dem Durchschnitt rothes Mark	stark erweitert	sehr scharf abgegrenzt	zahlreich	in jedem Schnitte einzelne	viel	viel.

Während der makroskopische Befund bei allen Versuchsthieren fast derselbe war, zeigt der feinere Bau, wie die Tabelle ergibt, grosse Verschiedenheiten bei den einzelnen Thierspecies und nach den einzelnen Operationen. Nur eine mehr oder weniger starke Erweiterung der Lymphsinus und eine mehr oder weniger scharfe Abgrenzung der Keimcentra konnte ich fast bei allen Thieren constatiren. Ausserdem ist die ganze erste Gruppe noch dadurch charakterisirt, das in ihr zahlreiche Mitosen vorkommen, während kernhaltige rothe Blutkörperchen und Pigment spärlich vertreten sind, blutkörperchenhaltige Zellen ganz fehlen. Dagegen sind in den letzten zwei Gruppen blutkörperchenhaltige Zellen und Pigment in grossen Mengen vorhanden, in Bezug aber auf Mitosen und kernhaltige rothe Blutkörperchen verhalten sich die einzelnen Thiere dieser Versuchsreihen wieder sehr verschieden. Mitosen sind bei allen milzlosen Thieren (ohne nachfolgende Aderlässe) nicht viel vorhanden, bei den entmilzten und zur Ader gelassenen Thieren sind sie bei einem Thier massenhaft (z. B. Kaninchen I), bei dem anderen dagegen (z. B. Kaninchen III) finden sie sich nur vereinzelt.

Nach dieser kurzen Schilderung des allgemeinen Befundes an Schnittpräparaten versuche ich jetzt im Hinblick auf die früher charakterisirten Zellenarten, die sich in frischen Präparaten fanden, darzuthun, wo diese einzelnen Elemente gelagert waren.

1. Die einkernigen Leukocyten bilden constant den wesentlichen Bestandtheil der Rindenknötchen und Markstränge. In den Rindenknötchen liegen die kleineren Leukocyten hauptsächlich in der Peripherie, die grösseren im Keimcentrum, wo auch die kleinen Leukocyten zerstreut zwischen den grösseren sich befinden. Sie sind auch in den Lymphsinus und Lymphbahnen mit anderen Zellformen vermischt vorhanden.
2. Die mehrkernigen Leukocyten kommen nie in den Keimcentren vor, dagegen aber häufig in den Mark-

strängen und Lymphbahnen und oft in der Nähe der Blutgefässe.

3. Eben dort findet man die „freien Kerne.“
4. 5. Pigment- und blutkörperchenhaltige Zellen lagern hauptsächlich in den peripheren Sinus und Lymphbahnen. Pigmenthaltige Zellen finden sich auch in den Marksträngen.
6. Körnchenzellen sah ich öfter an der Grenze der Markstränge nach den Lymphsinus zu gelagert.
7. Die Endothelzellen kleiden die Lymphbahnen aus und überziehen die Stränge des Reticulums.
8. Eine achte und zwar die wichtigste Art von Zellen konnte ich in den frischen Präparaten mit Sicherheit nicht nachweisen, glaube sie aber an gehärteten Objecten nach geeigneter Färbung gefunden zu haben; ich meine die kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Ich werde auf dieselben, wie gesagt, später ausführlicher eingehen.

D. Besprechung und Zusammenfassung der Ergebnisse.

Fassen wir nun die Ergebnisse unserer Untersuchung zusammen, so ergibt sich von selbst zunächst eine Antwort auf die ersten zwei Fragen, welche ich mir beim Beginn meiner Arbeit vorgelegt hatte. Die grosse Menge der Mitosen in den Lymphdrüsen unserer Versuchsthiere, namentlich aber in den Keimcentren scheint mir die Annahme zu rechtfertigen, dass die Regeneration der weissen Blutkörperchen in den Lymphdrüsen 1) durch Mitose freier Lymph- und Endothelzellen des Reticulums und 2) hauptsächlich in den Keimcentren geschieht. Ich gehe deshalb sofort zur Beantwortung der dritten Frage über: „Ob sich in den Lymphdrüsen auch rothe Blutkörperchen bilden und eventuell wie und wo dies geschieht?“ Diese Frage, wie überhaupt die Frage über die Bildung der rothen Blutkörperchen im Organismus gehört zu den schwierigsten und zugleich auch zu den dunkelsten Fragen in der ganzen Histologie. Sie hat zahlreiche ausgezeichnete Forscher vielfach beschäftigt, ohne jedoch in allen Punkten eine befriedigende Lösung gefunden zu haben. „Wer von uns“, sagte Rindfleisch vor 11 Jahren (85, pag. 1), „empfindet es nicht fast wie eine wunde schmerzhaft Stelle seines wissenschaftlichen Menschen, dass wir noch immer nicht sagen können: Hier und so entstehen die rothen Blutkörperchen!“ Obgleich wir seitdem durch die grundlegen-

den Arbeiten von Neumann und Bizzozero eine gute Wegstrecke weiter gekommen sind, harren noch viele wichtige Fragen ihrer Lösung. Die Angaben über den Ort und Modus der Entwicklung der rothen Blutkörperchen erwachsener Thiere sind noch jetzt in vieler Hinsicht widersprechend und lückenhaft.

Die älteren Arbeiten von Wharton Jones (46), Kölliker (49), Erb (27), Moleschott (66), Böttcher (17), Rindfleisch (84), Klebs (54), Eberth (28), Neumann (68), Bizzozero (10), A. Schmidt (93), G. Semmer (94), Hayem (48) u. a. und von den jüngeren Arbeiten die von Kultschitzky (47), Obrastzow (74), Feuerstaen (35) und Gibson (37) sprechen alle mehr oder weniger bestimmt die Ansicht aus, dass die rothen Blutkörperchen aus den farblosen entstehen, was man, wie Kölliker (49, pag. 598) einmal sagte, jederzeit im Blute studiren kann. Von verschiedenen Autoren sind verschiedene Reihen von Uebergangsformen aufgestellt worden.

In neuerer Zeit ist diese Ansicht fast ganz verlassen worden und die meisten Forscher nehmen jetzt wohl an, dass die rothen Blutkörperchen nicht von den farblosen abstammen. Freilich sind nun aber die Ansichten darüber, von welchen Elementen denn nun die rothen Blutkörperchen abstammen, sehr verschieden.

Nach H. E. Ziegler (106) stammen die rothen Blutkörperchen *ontogenetisch* aus soliden Gefässanlagen (Anlagen von Venen) her, und bei der histologischen Regeneration lösen sie sich in ganz homologer Weise aus venösen Capillaren ab. Sie gehen nicht aus weissen Blutkörperchen hervor, sind aber mit denselben dem Ursprung nach gleichartig, insofern als sie mit diesen entwicklungsgeschichtlich von demselben Bildungsgewebe, der histogenetischen Anlage aller mesenchymatischer Gewebe, sich herleiten.

H. Fr. Müller (62) fand durch sorgfältige Untersuchungen, dass weisse, sowohl wie rothe Blutkörperchen von denselben Mutterzellen abstammen. Nach ihm (62, pag. 287)

„verwandeln sich die aus dem Ruhestadium dieser Mutterzellen durch karyomitotische Theilung hervorgehenden (farblosen) Tochterzellen:

1. Unter Auftreten einer bestimmten Netzstructur des Kerns, Aufnahme von Hämoglobin (kernhaltige Rothe) und allmählichen Schwund des Kerns in Erythrocyten¹⁾.
2. Die Tochterzellen treten neuerdings in Karyokinese und entwickeln wieder kernhaltige Rothe und schliesslich Kernlose.
3. Die Tochterzellen werden zu ruhenden, den Mutterzellen ähnlichen Zellen (Leukoblasten), einkernigen Leukocyten, welche wiederum zu den Mutterzellen (den theilungsreifen, ruhenden) heranwachsen können.“

Dagegen meinen Löwit (56, 58) und Denys (23), dass zwei völlig getrennte Entwicklungsreihen, eine für die rothen (Erythroblasten), die andere für die weissen (Leukoblasten) existiren. Sowohl die Leuko-, als auch die Erythroblasten sind nach der Ansicht dieser beiden Autoren ursprünglich farblos, hämoglobinfrei und unterscheiden sich nur durch einen differenten Kernbau, durch ihr differentes Verhalten des Zellprotoplasmas und nach Löwit auch durch einen differenten Theilungsmodus.

Im Gegensatz zu Denys und Löwit meinen Neumann (70, 71) und Bizzozero (13), dass die Vorstufen der rothen Blutkörperchen von vornherein hämoglobinhaltig sind.

Diese Anschauung ist jedenfalls durch so zahlreiche und sichere Beobachtungen gestützt, dass wir durchaus berechtigt sind in den „kernhaltigen rothen Blutkörperchen“ (Neumann) die Entwicklungsform der rothen Blutkörperchen anzusehen. Findet man solche Gebilde in den blutbildenden Organen, so muss man auf die Betheiligung der-

1) „Erythrocyten“ nennt Müller der Kürze wegen die ausgebildeten rothen Blutkörperchen mit Rücksicht auf den gebräuchlich gewordenen Ausdruck „Leukocyten“ (62, pag. 220).

selben bei der Regeneration von rothen Blutkörperchen schliessen. Dagegen ist ein Studium über die Regeneration rother Blutkörperchen bei Säugethieren auf Grund der Angaben von Löwit, Denys und H. Fr. Müller nicht nur überaus schwierig, sondern auch so unsicher, dass sie gegenwärtig als Grundlage für Entwicklungsstudien der rothen Blutkörperchen noch nicht gelten können. Selbst wenn aber späterhin eine der von den genannten Autoren aufgestellten Entwicklungsreihen sich als richtig erweisen sollte, so würde das kernhaltige rothe Blutkörperchen stets ein gemeinsamer Durchgangspunkt für die Entwicklung sein.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass es vom Standpunkt einer besonnenen Kritik aus zur Zeit am richtigsten ist die Lehre von Neumann und Bizzozero zu Grundlage für Regenerationsstudien zu wählen. Dem entsprechend habe ich die Diagnose auf Betheiligung der Lymphdrüsen an der Regeneration der rothen Blutkörperchen nur dann gestellt, wenn ich dort kernhaltige rothe Blutkörperchen fand.

Bizzozero (13) gebraucht für diese kernhaltigen rothen Blutkörperchen den Ausdruck „Erythroblasten“ — sie sind nicht zu verwechseln mit den Löwit'schen Erythroblasten! — und beschreibt sie bei Vögeln als kreisrunde Zellen, welche aus einem grossen kugelrunden Kern bestehen und eine dünne Schicht homogenen, mit Hämoglobin gefärbten Protoplasmas besitzen. Nach Bizzozero stellen diese Zellen die jüngste Form dar, von denen allmähliche Uebergangsstufen zu den ausgewachsenen rothen Blutkörperchen sich finden.

Ich habe einige wenige kernhaltige rothe Blutkörperchen in Schnittpräparaten von normalen Lymphdrüsen einer Katze gefunden; etwas grösser war ihre Zahl bei venaesecirten und entmilzten Thieren (Katze I, II, III, V, VIII, Hund V, VIII, Ratte II, Kaninchen I). Diese Zellen sind ausschliesslich in den Lymphsinus gefunden worden. Sie unterscheiden sich nicht von den kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die wir bei denselben

Thieren im Knochenmark constatirten. Ihr Kern ist rund und färbt sich mit Hämatoxylin intensiv blau, das ihn umgebende Protoplasma ist spärlich, durchaus homogen und leicht gelblich. Diese Farbe ist nicht so intensiv gelb, wie die der fertigen rothen Blutkörperchen. Bizzozero hat deshalb die Untersuchung dadurch leichter und sicherer zu machen gesucht, dass er die mit Hämatoxylin gefärbten Präparate einer nachträglichen sehr kurzen Färbung mit Pikrinsäurealkohol unterwarf. Bei richtiger Handhabung dieser Methode bleibt das Protoplasma der farblosen Blutkörperchen ungefärbt. An den mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Schnitten erscheint das Protoplasma dieser Zellen roth, an den mit Boraxcarmin-Indigecarmin und Oxalsäure gefärbten grün. Es stimmt also das Protoplasma der in Rede stehenden Zellen in seinen mikrochemischen Reactionen mit den rothen Blutkörperchen völlig überein.

Die Idee, dass auch in den Lymphdrüsen unter gewissen Umständen sich rothe Blutkörperchen bilden können, drängt sich einem jeden von selbst auf. Aber grosse Vorsicht ist bei einer so wichtigen Schlussfolgerung geboten.

Man kann mir eventuell den Einwand machen, dass es sich in meinen Präparaten nicht um kernhaltige rothe Blutkörperchen handelt, sondern um mit Hämoglobin imprägnirte farblose. Diese Möglichkeit schliesse ich nicht ganz aus, da sich in der That in den Lymphdrüsen nach den von uns gemachten operativen Eingriffen viel gelöstes Hämoglobin befand. Die Leukocyten konnten das gelöste Hämoglobin in ihr Protoplasma aufnehmen, welches infolge dessen ein gelbes Aussehen bekam. Dass in den Lymphdrüsen nach solchen operativen Eingriffen eine Ablagerung von ganzen Blutkörperchen oder Theilen derselben stattfindet, beweisen die Arbeiten von Orth (75), Tillmanns (98) und Wilhelm Müller (63) und das massenhafte Auftreten rother Blutkörperchen, blutkörperchenhaltiger Zellen und Pigmentzellen in den Lymphdrüsen unserer Versuchsthiere.

Ich kann aber diesem Einwand mit folgenden Gründen entgegentreten:

1. Erscheint das Protoplasma in den Zellen, die ich für kernhaltige rothe Blutkörperchen halte, homogen und nicht körnig, wie man es zu erwarten hätte bei der Annahme, dass die Leukocyten Hämoglobin „gefressen“ hätten.
2. Fanden wir zuweilen (Kaninchen I, Katze V, VIII) in den kernhaltigen rothen Blutkörperchen Kerntheilungen, die freilich mit echten Mitosen nicht ganz identisch waren, aber doch wohl auf eine Zelltheilung hinwiesen. Es fanden sich in den Zellen sehr häufig zwei chromatinreiche Theilstücke (Tochterkerne), an denen einzelne Fäden nicht zu erkennen waren. Das Protoplasma der Zelle war eingeschnürt und die Theilung der ganzen Zelle nahe bevorstehend. Diese Art der Kerntheilung würde der Arnold'schen „directen Segmentirung“ entsprechen.
3. Giebt es auch in der Literatur positive Angaben, die auf eine hämatopoëtische Function der Lymphdrüsen schliessen lassen (s. Literaturübersicht). Selbst Neumann, der die kernhaltigen rothen Blutkörperchen bei erwachsenen Thieren zuerst beschrieben hatte und in der letzten Zeit die Ansicht von Löwit, der den Lymphdrüsen eine Rolle bei der Bildung von rothen Blutkörperchen zuschreibt, durchaus abweist, fand vor 10 Jahren (70, pag. 415), freilich sehr spärlich, kernhaltige rothe Blutzellen in den Lymphdrüsen in einem Falle von chronischer Blutungsanämie; diese Erkrankung kann als ein natürliches Experiment, analog den von uns angestellten, gelten. Ferner erinnere ich an die Untersuchung von Gibson (37), der nach Milzexstirpation, nach Milzexstirpation mit nachfolgenden Aderlässen und namentlich nach Unterbindung des Ductus thoracicus kernhaltige rothe Blutkörperchen in den Lymphdrüsen fand.

Freilich ist die von Winogradow (101, pag. 905) geäusserte Möglichkeit, dass diese kernhaltigen rothen Blutkörperchen vielleicht „schon auslebende Körperchen“ dar-

stellen können, nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Diese kernhaltigen rothen Blutkörperchen haben eine grosse Aehnlichkeit mit dem Endstadium der regressiven Metamorphose blutkörperchenhaltiger Zellen; es giebt aber doch gewisse Unterschiede zwischen beiden Zellformen. Die Phagocyten pflegen, wie ich es weiter hervorheben werde, schliesslich zu zerfallen; ferner sind sie grösser und endlich ist ihr Protoplasma nie so homogen, wie das der kernhaltigen rothen Blutkörperchen.

An dieser Stelle ist die Ansicht mancher Autoren zu besprechen, dass rothe Blutkörperchen endogen in gewissen Zellen entstehen. Zunächst ist zu erwähnen, dass Bayerl (16) endogen in Knorpelzellen gebildete rothe Blutkörperchen fand. Kuborn (55) lässt rothe Blutkörperchen (hématies) innerhalb der Riesenzellen der embryonalen Leber entstehen. Minot (67) giebt ebenfalls an, dass die rothen Blutkörperchen (Plastiden) endogen in anderen Zellen entstehen. Dann unterscheidet Robertson (86, pag. 1153) in den von ihm beschriebenen eigenartigen „haemolymph glands“ eine besondere Art von Zellen, in denen sich rothe Blutkörperchen endogen bilden können. Das sind, nach seiner Beschreibung, Zellen mit einem grossen, tief gefärbten, oft nierenförmigen Kern, mit gut umgrenztem perinucleärem Protoplasma. Der Kern dieser Zellen theilt sich mehrfach, so dass endlich eine mehrkernige Zelle entsteht. Diese mehrkernigen Zellen sind sehr zahlreich in der Nähe der Blutsinus. In dem Maasse, als die Kerne sich vermehren, wächst die Zelle selbst in ihrem Umfang, so dass diejenigen, welche mehrere Kerne enthalten, im Durchschnitt fast drei Mal so gross sind, als die Lymphkörperchen. Sie gehen augenscheinlich in die Blutsinus über, in welchen sie als mehrkernige weisse Blutkörperchen erscheinen. Die Zahl der Kerne in ihnen schwankt innerhalb beträchtlicher Grenzen. Viele von ihnen haben 7—8 Kerne, einige wurden sogar mit mehr Kernen beobachtet. An den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten konnte Robertson beobachten, dass die Kerne,

indem sie sich an Zahl vermehren, allmählich ihre Verwandtschaft zu Hämatoxylin verlieren und sich mit Eosin färben. „Aus ihrem Umfang und ihren Conturen,“ sagt er, „kann man sicher schliessen, dass sie zu rothen Blutkörperchen werden.“

Hierher gehört auch die Ansicht, dass die durch Kölliker (51), Gerlach (38), Schaffner (95), Ponfick (81), Fede (36), Conheim (22), Osler und Gardner (76), Litten und Orth (61), Ries (88), Neumann (69) und Bizzozero (10) bekannt gewordenen blutkörperchenhaltigen Zellen nicht als Phagocyten, sondern als Mutterzellen rother Blutkörperchen aufzufassen sind, dass also die rothen Blutkörperchen nicht von ihnen aufgenommen, sondern in ihnen entstanden sind, — eine Ansicht, die von Watney in seiner Arbeit über die Thymus (104) vertreten wird. Wie schon erwähnt, habe ich solche blutkörperchenhaltige Zellen in grosser Menge nach Milzexstirpation in den rothen Lymphdrüsen des Mesenteriums gefunden; besonders auffallend gross erschien die Zahl derselben bei der Katze V in den in die Thymus eingebackenen Lymphdrüsen. An diesen Objecten liess sich deutlich wahrnehmen, dass die in den Zellen eingeschlossenen rothen Blutkörperchen alle Stadien der regressiven Metamorphose aufwiesen. Zuletzt bleibt in den Zellen ein körniger gelblicher Detritus zurück, der in der ersten Zeit die Reactionen auf Hämoglobin aufweist. Schliesslich zerfallen auch die Zellen selber, und es bleibt ein bräunliches Pigmentklümpchen (Quincke's Hämösiderin) zurück. Ich bin desshalb mit der Mehrzahl der Forscher der Meinung, dass es sich hier nicht um eine endogene Bildung rother Blutkörperchen, sondern um eine Zerstörung derselben durch Phagocytose handelt.

Nach dieser kurzen Abschweifung, welche ich für unumgänglich hielt, wende ich mich wieder zu den kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die ich in den Lymphdrüsen gefunden habe. Man findet sie, wie gesagt, ausschliesslich in den Lymphsinus. Dieser Befund scheint mir sehr wichtig zu sein, da er eine gewisse Analogie bietet zu der von Denys (23)

mitgetheilten Beobachtung, dass im Knochenmark der Vögel die rothen Blutkörperchen innerhalb der Gefässe, die farblosen ausserhalb derselben gebildet werden. In den Lymphdrüsen würden sich, wenn unsere Ansicht sich als richtig erweisen sollte, die rothen Blutkörperchen innerhalb der Lymphbahnen, die farblosen ausserhalb derselben, in den Keimcentren und Marksträngen, bilden.

Aus den mitgetheilten Befunden ziehe ich den Schluss, dass eine Betheiligung der Lymphdrüsen an der Bildung rother Blutkörperchen bei erwachsenen Thieren unter gewissen Umständen vorkommt. Die Bildung findet durch Theilung kernhaltiger rother Blutkörperchen in den Lymphsinus statt.

Was die Herkunft der kernhaltigen rothen Blutkörperchen in den Lymphdrüsen anbetrifft, so stammen sie nach meiner Ansicht von bestimmten Endothelzellen der Lymphsinus ab; damit ist nicht ausgeschlossen, dass sie auch frei in den Lymphsinus vorkommen. Winogradow (101) lässt die Möglichkeit offen, dass sie von anderen blutbildenden Organen hierher verschleppt seien. Ich habe zwar bei einer normalen Katze in einer Mesenterial-Lymphdrüse ein einziges kernhaltiges rothes Blutkörperchen in einem Gefässe gesehen. Bei den entmilzten Thieren könnte aber eine Verschleppung nur vom Knochenmarke aus geschehen, was ich für unwahrscheinlich halte.

Ergebnisse:

1. Auf jeden Anstoss zur gesteigerten Bildung von Blutkörperchen reagiren die Lymphdrüsen mit einer Vergrösserung und zuweilen mit einer Röthung.
2. Die Vergrösserung hängt ab von einer Vermehrung der einzelnen Elemente in den Rindenknötchen und Marksträngen einerseits, und von einer Erweiterung aller Lymphbahnen andererseits; die Röthung entsteht dadurch,

dass die erweiterten Lymphbahnen und der periphere Lymphsinus mit einer Lymphe erfüllt sind, die sehr reich an Blut und blutkörperchenhaltigen Zellen ist. Damit steht auch im Zusammenhang die in der Regel eintretende stärkere Succulenz der Lymphdrüsen.

3. Die farblosen Blutkörperchen bilden sich in den Lymphdrüsen durch Mitose frei in den Maschen des Reticulums liegender Lymphzellen und der Endothelzellen des Reticulums.
4. Dies geschieht hauptsächlich in den Keimcentren (Flemming), aber auch in den Marksträngen.
5. Im Zusammenhang mit dem massenhaften Auftreten von Mitosen in den Lymphdrüsen steht auch die Thatsache, dass nach Aderlüssen und Milzexstirpation die Zahl der farblosen Blutkörperchen im circulirenden Blute relativ gross wird und dass das Blut nach dem Aderlass auffallend schnell gerinnt.
6. Auffallend ist die nach Milzexstirpation in der Regel vorkommende grosse Menge blutkörperchenhaltiger Zellen in den Lymphbahnen der Lymphdrüsen.
7. Unter gewissen Umständen (nach starken Aderlüssen, nach Milzexstirpation) betheiligen sich die Lymphknoten bei erwachsenen Thieren auch an der Bildung rother Blutkörperchen, was durch Theilung kernhaltiger rother Blutkörperchen ausschliesslich in den Lymphsinus geschieht; diese kernhaltigen rothen Blutkörperchen stammen wahrscheinlich von Endothelzellen der Lymphsinus ab. Ob die Theilung durch Mitose oder „directe Segmentirung“ (Arnold) erfolgt, bleibt zu untersuchen.

Literaturverzeichniss.

- 1) Arnold, J. „Beobachtungen über Kerne und Kerntheilung in den Zellen des Knochenmarks.“ Virch. Arch. 1883, Bd. 93, pag. 1–39.
- 2) Derselbe „Ueber Kern- und Zelltheilung bei acuter Hyperplasie der Lymphdrüsen und Milz.“ Ebenda 1884, Bd. 95, pag. 46–70.
- 3) Derselbe „Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen und weissen Blutkörperchen.“ Ebenda 1884, Bd. 97, pag. 1–23.
- 4) Derselbe „Ueber Kerntheilung und vielkernige Zellen.“ Ebenda 1884, Bd. 98, pag. 501–512.
- 5) Derselbe „Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen.“ Arch. f. mikr. Anat. 1888, Bd. 30, pag. 205–307.
- 6) Derselbe „Weitere Mittheilungen über Kern und Zelltheilung in der Milz; zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der von der typischen Mitose abweichenden Kerntheilungsvorgänge.“ Ebenda 1888, Bd. 31, pag. 541–565.
- 7) Brücke, E. „Ueber den Bau und die physiologische Bedeutung der Peyer'schen Drüsen.“ Denkschriften der Wien. Akad. Math. Naturwiss. Classe 1851, Bd. 2, pag. 21–26.
- 8) Derselbe „Ueber die Chylusgefässe und Resorption des Chylus.“ Ebenda 1854, Bd. 6, pag. 99–136.
- 9) Baumgarten. „Ueber Tuberkel und Tuberkulose.“ Zeitschr. f. klin. Med., Bd. IX und X.
- 10) Bizzozzero, G. Gazzetta medica lombarda 1869, pag. 41. Citirt nach Watney (104).
- 11) Derselbe. „Sulla funzione ematopoëtica del midollo delle ossa.“ Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1868, pag. 885.
- 12) Derselbe „Ueber die Bildung der rothen Blutkörperchen.“ Virch. Arch. 1884, Bd. 95, pag. 26–46.

- 13) Derselbe. „Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarks bei den Vögeln.“ Arch. f. mikr. Anat. 1890, Bd. 35, pag. 424–467.
- 14) Bizzozzero, G. und Salvioli. „Die Milz als Bildungsstätte rother Blutkörperchen.“ Centralblatt für die med. Wissensch. 1879, pag. 273.
- 15) Dieselben „Beiträge zur Hämatologie. I Experimentelle Untersuchungen über die lienale Hämatopoësis.“ Moleschott's Untersuchungen Bd. XII, pag. 595–610.
- 16) Bayerl, B. „Die Entstehung rother Blutkörperchen im Knorpel am Ossificationsrande.“ Arch. f. mikr. Anat. Bd. 23, pag. 30–44.
- 17) Böttcher. „Untersuchungen über die rothen Blutkörperchen der Wirbelthiere.“ Virch. Arch. Bd. 36, pag. 342–424.
- 18) Cuénot, L. „Études sur le sang et le glands lymphatiques de la série animale. Partie I. Vertébrés.“ Arch. de Zoologie expérimentale Série II, Tome VII, Année 1889, pag. 1–91.
- 19) Derselbe. „Sur le développement des globules rouges du sang.“ Comptes rendus hebdomadiques de l'Académie des Sciences de Paris 1888, Bd. 106, Nr. 10, pag. 673–675.
- 20) Derselbe. „Développement des globules rouges du sang.“ Le progrès médical Année XVI, 1888, Série II, Tome VII, Nr. 11. Citirt nach Hoffman-Schwalbe's Jahresbericht 1888.
- 21) Credé, B. „Ueber die Exstirpation der kranken Milz beim Menschen.“ v. Langenbeck's Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. XXVIII, pag. 401–402.
- 22) Conheim. „Erkrankung des Knochenmarks bei perniciöser Anämie.“ Virchow's Arch. 1876, Bd. 68, pag. 291.
- 23) Denys, L. „Sur la structure de la moëlle des os et la genèse du sang chez les oiseaux. La Cellule, T. 4. F. 1, pag. 199–240. Citirt nach Hoffman-Schwalbe's Jahresbericht 1888, pag. 106–108.
- 24) Einhorn, M. „Ueber das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen.“ Inaug.-Dissert. Berlin 1884.
- 25) Ehrlich, P. „Ueber die specifischen Granulationen des Blutes.“ Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1879, pag. 571.
- 26) Derselbe. „Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten.“ Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I, 1880, pag. 553.
- 27) Erb. „Zur Entwicklungsgeschichte der rothen Blutkörperchen.“ Virch. Arch., Bd. 34, pag. 138–193.
- 28) Eberth. „Zur Histologie des Blutes.“ Ebenda, Bd. 43, pag. 8–14.
- 29) Flemming, W. „Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen.“ Th. I, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 16, pag. 302–436.

- 30) Derselbe. „Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen.“ Th. II. Ebenda Bd. 18, pag. 151–259.
- 31) Derselbe. „Studien über Regeneration der Gewebe.“ Ebenda, Bd. 24, pag. 50–91 u. 333–398.
- 32) Derselbe. „Ueber Theilung und Kernformen bei Leukocyten, und über deren Attractionssphären.“ Ebenda 1891, Bd. 37, Heft II, pag. 249–289.
- 33) Foà, P. und Salvioli, G. „Origine dei globuli rossi del sangue.“ Archivio per le scienze mediche, Vol. IV. Citirt nach Hoffman-Schwalbe's Jahresbericht 1879, pag. 49.
- 34) Funke. „De sanguine venae lienalis.“ Diss. Lipsiae 1851.
- 35) Feuerstack, W. „Die Entwicklung der rothen Blutkörperchen.“ Zeitschrift f. wissenschaftl. Zoologie 1888, Bd. 38, pag. 136–162.
- 36) Fede. „Di un caso di anaemia perniciosa progressiva con speciale anzi nuova patogenesi in rapporto della singolare alterazione del fegato, della milza e della midolla di tutte le ossa.“ Centralblatt f. die med. Wissenschaft 1875, pag. 780–781.
- 37) Gibson, J. Lockhard. „The blood-forming organs an blood-formation.“ Journal of anatomy and physiology, Vol. XX, 1886, pag. 100–113, 324–353, 456–474.
- 38) Gerlach. „Ueber die Blutkörperchen haltenden Zellen der Milz.“ Zeitschrift f. rat. Med. 1849, Bd. VII.
- 39) His, W. „Beiträge zur Kenntniss der zum Lymphsystem gehörigen Drüsen.“ Zeitschrift f. wiss. Zoologie 1862, Bd. 11, pag. 65–86.
- 40) Derselbe. „Ueber den Bau der Peyer'schen Drüsen und der Darm-schleimhaut.“ Ebenda, pag. 416–442.
- 41) Hirt. „De copia relativa corpusculorum sanguinis alborum.“ Diss. Lipsiae 1855.
- 42) Hayem. „Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés“ Th. I, Archive de physiologie normale et pathologique 1878, T. V.
- 43) Derselbe. „Recherches etc.“ Th. II. Ebenda 1879, Th. VI.
- 44) Hoyer, H. „Beitrag zur Kenntniss der Lymphdrüsen.“ Arch. für mikr. Anat. 1889, Bd. 34, pag. 208–225.
- 45) Heidenhain, R. „Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut.“ Pflüger's Arch. f. d. gesammte Physiol. 1888, Bd. 43, Supplementheft, pag. 1–103.
- 46) Jones Wharton. „The Blood-corpuscle considered in its different Phases of Developpement in the Animal Series Memoir I Vertebrata.“ Philosophical Transactions of the royal society of London 1846, II, pag. 64–106.

- 47) Кульчицкий, Н. К. „О происхождении окрашенного тьльца крови млекопитающих.“ Труды общества испытателей природы при Императорском Харьковском Университетѣ. Томъ XV, стр. 53—92.
Kultschitzky, N. „Die Entstehung der rothen Blutkörperchen bei den Säugethieren.“ Arbeiten der Naturforscher-Gesellschaft in Charkow, Bd. XV, pag. 53—92.
- 48) Derselbe. „Karyokinesis in farblosen Blutkörperchen.“ Centralblatt für die medicinische Wissenschaft, 1887 Nr. 6.
- 49) Kölliker. „Mikroskop. Anat.“ Bd. II, 1852.
- 50) Derselbe. „Gewebelehre“ 8. Auflage.
- 51) Derselbe. „Spleen“ in Todd's Cyclopaedia of Anat. and Physiol. Vol. IV, pag. 782 (1847—1849). Citirt nach Watney (104).
- 52) Kobert, R. „Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure.“ Stuttgart 1891.
- 53) Курловъ, М. Г. „Объ измѣненіяхъ крови у безселезеночныхъ животныхъ въ теченіи первого года по удаленіи селезенки.“ Врачъ 1889 стр. 515—518, 538—543.
Kurloff, M. G. „Ueber die Veränderungen des Blutes bei splenotomirten Thieren während des ersten Jahres nach der Milzexstirpation.“ Wratsch 1889, pag. 515—518 und 538—543.
- 54) Klebs. „Ueber Kerne und Scheinkerne der rothen Blutkörperchen der Säugethiere.“ Virchow's Archiv, Bd. 38, pag. 190—220.
- 55) Kuhn, P. „Du développement des vaisseaux et du sang dans le foie de l'embryon.“ Anatomischer Anzeiger, 1890, pag. 277—282.
- 56) Löwit, M. „Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen.“ Sitzungsberichte der Wiener Akademie. Mathem.-Nat. Classe. Abtheilung III, 1883, Bd. 88.
- 57) Derselbe. „Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen.“ Ebenda 1885, Bd. 92.
- 58) Derselbe. „Die Umwandlung der Erythroblasten in rothe Blutkörperchen.“ 1887, Bd. 95.
- 59) Derselbe. „Ueber Amitose.“ Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 1890 Nr. 9—10.
- 60) Lawdowsky. „Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes.“ Virchow's Archiv, 1884, Bd. 96, pag. 60—100.
- 61) Litten, M. und Orth, J. „Ueber Veränderungen des Marks in Röhrenknochen unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen.“ Berlin. klin. Wochenschrift, 1877 Nr. 51, 743—748.
- 62) Müller, H. Fr. „Zur Frage der Blutbildung.“ Sitzungsberichte der Wiener Akademie, Math. Nat. Classe. Abth. III, 1889, Bd. 98.

- 63) Müller, Wilhelm. „Untersuchungen über das Verhalten der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextravasaten.“ Inaug.-Dissert. Göttingen, 1879.
- 64) Mosler. „Ueber die Function der Milz.“ Centralblatt für die medicinische Wissenschaft, 1871, pag. 290.
- 65) Merbel, F. „Double staining with a single fluid.“ Monthly mikroskop. Journ. Nov. and Dec. 1877, pag. 242. Citirt nach Bayerl (16).
- 66) Moleschott, J. a. c. „Ueber die Entwicklung der Blutkörperchen.“ Müller's Arch. 1853, pag. 73—85.
- 67) Minot, Ch. S. „Zur Morphologie der Blutkörperchen.“ Anatomischer Anzeiger, 1890, pag. 601—604.
- 68) Neumann, „Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung.“ Vorläufige Mittheilung im Centralblatt f. d. med. Wiss. 1868, pag. 681. — Vollständig im Archiv der Heilkunde. 1869, Bd. X.
- 69) Derselbe. „Ueber pathologische Veränderungen des Knochenmarks.“ Centralblatt f. die med. Wissensch. 1869, pag. 292—293.
- 70) Derselbe. „Ueber Blutregeneration und Blutbildung.“ Zeitschrift f. klin. Med. 1881, Bd. III, pag. 411—449.
- 71) Derselbe. „Ueber die Entwicklung rother Blutkörperchen im neugebildeten Knochenmark.“ Virch. Arch. 1890, Bd. 119, pag. 385—392.
- 72) Norris, W. F. and Shakespeare E. O. „A new method of double staining.“ American Journal of the medical science. January 1877, Citirt nach Bayerl (16).
- 73) Овсянниковъ, Ф. В. „О крови и лимфѣ.“ Основанія къ изученію микроскопической анатоміи человека и животныхъ подъ редакціей М. Д. Лавловскаго и Ф. В. Овсянникова. Т. I, 1887, СПб.
Owsjannikow, F. W. „Ueber Blut und Lymphe.“ Grundzüge der mikroskop. Anatomie des Menschen und Thiere redigirt von M. D. Lawdowsky und F. W. Owsjannikow, Bd. I, St.-Petersb. 1887.
- 74) Oblasztow. „Zur Morphologie der Blutbildung im Knochenmark der Säugethiere.“ Virch. Arch. Bd. 84, pag. 358—415.
- 75) Orth. „Beitrag zur Kenntniss des Verhaltens der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextravasaten.“ Virch. Arch., Bd. 56.
- 76) Osler und Gardner. „Ueber die Beschaffenheit des Blutes und Knochenmarks in der progressiven perniciosösen Anaemie.“ Centbl. f. d. med. Wiss. 1877, pag. 258—260.
- 77) Peremeschko, „Ueber die Theilung der Zellen.“ Centbl. f. die med. Wiss. 1878, Nr. 30.
- 78) Derselbe. „Ueber die Theilung der thierischen Zellen.“ Th I, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 16, pag. 437—457.

- 79) Derselbe. „Ueber die Theilung der thierischen Zellen.“ Th. II, Ebenda Bd. 17, pag. 168—185.
- 80) Paulsen. „Zellvermehrung und ihre Begleiterscheinungen in hyperplastischen Lymphdrüsen und Tonsillen.“ Ebenda Bd. 24, pag. 345—351.
- 81) Ponfick. „Ueber die sympathischen Erkrankungen des Knochenmarks bei inneren Krankheiten.“ Virch. Arch. 1873, Bd. 56.
- 82) Ranvier. „Traité technique d'histologie.“ Paris 1875.
- 83) Ribbert. „Ueber Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen.“ Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie und allgem. Pathologie, Bd. VI, 1889, pag. 185—224.
- 84) Rindfleisch. „Experimentalstudien über die Histologie des Blutes.“ Leipzig 1863. Citirt nach H. Fr. Müller (62).
- 85) Derselbe. „Ueber Knochenmark und Blutbildung.“ Archiv f. mikr. Anat., Bd. 17.
- 86) Robertson, W. F. „The prevertebral haemolymph glands.“ The Lancet, Nr. XXII, of Vol. II, 1890, Nr. 3509, pag. 1152—1154.
- 87) v. Recklinghausen. „Ueber die Erzeugung der rothen Blutkörperchen.“ Archiv f. mikr. Anat., Bd. 2, pag. 137—139.
- 88) Riess, L. „Beitrag zur pathologischen Anatomie des Knochenmarkes bei pernicioßer Anämie.“ Centralblatt f. d. med. Wiss. 1881, Nr. 48, pag. 865—868.
- 89) Stadelmann, E. „Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Icterus.“ Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIV, pag. 231—238 und 422—451.
- 90) Schultze, Max. „Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes.“ Arch. f. mikr. Anat. Bd. I, pag. 1—41.
- 91) Schwarze, G. „Ueber eosinophile Zellen.“ Inaug.-Dissertation. Berlin 1880.
- 92) Spilling, E. „Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie.“ Inaug.-Diss., Berlin 1880.
- 93) Schmidt, Al. „Ueber die Beziehungen des Faserstoffes zu den farblosen und den rothen Blutkörperchen und über die Entstehung der letzteren.“ Pilüger's Arch. 1874, Bd. 9, pag. 353—358.
- 94) Semmer, G. „Ueber die Faserstoffbildung im Amphibien und Vogelblut und die Entstehung der rothen Blutkörperchen der Säugethiere.“ Inaug.-Diss., Dorpat 1874.
- 95) Schaffner. „Zur Kenntniss der Malpighi'schen Körperchen der Milz und ihres Inhalts.“ Zeitschr. f. rat. Med. 1849, Bd. VII.
- 96) Tizzoni. „Experiences et recherches sur la fonction hématopoétique et sur la reproduction totale de la rate.“ Archives italiennes de biologie, 1882, Bd. I.

- 97) Tauber, A. „Zur Frage nach der physiologischen Beziehung der Schilddrüse zur Milz.“ Virch. Arch. 1884, Bd. 96, pag. 29—35.
- 98) Tillmanns. „Interessante Veränderungen der Leber und der abdominalen Lymphdrüsen etc.“ Archiv f. Heilkunde 1876. Citirt nach W. Müller (63, pag. 11).
- 99) Waldeyer, W. „Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen.“ Archiv f. mikr. Anat. 1888, Bd. 32, pag. 1—123.
- 100) Weigert, C. „Perniciöse Anämie mit ausgedehnter Lymphangiectasie. Erfüllung der Lymphbahnen mit blutähnlicher Lymphe.“ Virch. Arch. Bd. 79, pag. 390—392.
- 101) Winogradow. „Ueber die Veränderungen des Blutes, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes nach der Milzexstirpation.“ Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882, Nr. 50, pag. 900—905.
- 102) „Вправъ“ 1889 (Костюрович). „Wratsch“ 1889 (Kostjurin).
- 103) Westphal, E. „Ueber Mastzellen.“ Inaug.-Diss. Berlin 1880.
- 104) Watney, H. „The Minute Anatomy of the Thymus.“ Philosophical transactions of the royal society of London for the year 1882. Vol. 113, Part. III, pag. 1106.
- 105) Zesas. „Ueber Exstirpation der Milz am Menschen und Thiere.“ v. Langenbeck's Archiv für klinische Chirurgie. Bd. XXVIII, pag. 157—178.
- 106) Ziegler, H. E. „Die Entstehung des Blutes der Wirbelthiere.“ Separatabdruck aus den Berichten der Naturforscher-Gesellschaft in Freiburg in B. Bd. IV, 5. Heft.
- 107) Waldeyer, W. „Die Rückbildung der Thymus.“ Sitzungsberichte der Königlich-Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. 1890, Bd. XXIII, pag. 733—776.

Inhaltsverzeichnis.

	pag.
Einleitung	7
A. Literaturübersicht	8
B. Experimenteller Theil	19
I. Gruppe — Aderlässe	19
II. Gruppe — Zerstörung des Blutes durch chemische Mittel	25
III. Gruppe — Milzexstirpation	29
IV. Gruppe — Milzexstirpation mit nachfolgenden Aderlässen	37
C. Histologischer Theil	43
I. Methoden der Untersuchung	43
II. Untersuchung frischer Objecte	46
III. Untersuchung gehärteter Objecte	54
D. Besprechung und Zusammenfassung der Ergebnisse	61
Literaturverzeichniss	71

Thesen.

1. In den Lymphdrüsen der Säugethiere werden auch unter normalen Verhältnissen einzelne rothe Blutkörperchen gebildet.
2. Die durch Aderlässe hervorgerufene Anämie ist nicht einfach proportional der entzogenen Blutmenge.
3. Die Milz ist ein entbehrliches Organ.
4. Das Cornutin (Kobert) soll in keiner geburtshülflichen Tasche fehlen.
5. Die Ansicht vieler Gynäkologen, dass die häufigste Ursache des Aborts die Lues sei, ist nicht haltbar.
6. Wir müssen „Rhachitis“, nicht „Rachitis“ schreiben.
7. Auch die leichten Abführmittel sind nicht indifferent; ihre Anwendung soll daher mit grosser Vorsicht und strenger Individualisirung geschehen.